



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108367018 A

(43)申请公布日 2018.08.03

(21)申请号 201680072193.9

(22)申请日 2016.10.28

(30)优先权数据

62/248,713 2015.10.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.06.08

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/059587 2016.10.28

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/075540 EN 2017.05.04

(71)申请人 奥特吉尼克斯制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 E·甲木 M·C·韦拉尔

A·丝维斯托柯

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51)Int.Cl.

A61K 31/7088(2006.01)

A61K 38/43(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

权利要求书3页 说明书37页

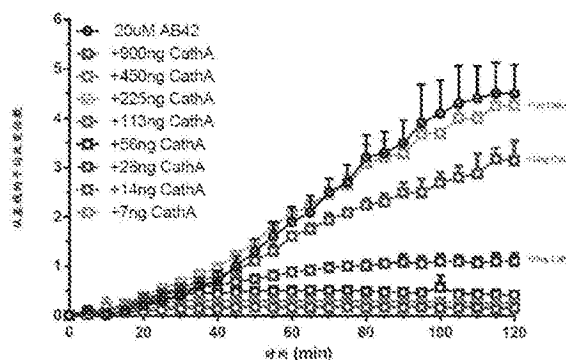
序列表63页 附图28页

(54)发明名称

用于治疗淀粉样变性病的方法和组合物

(57)摘要

提供了用于治疗或预防淀粉样变性病的方法和组合物。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的至少一种分解代谢酶或其生物学活性片段。这类方法和组合物可以用于减少、预防、降解和/或消除溶酶体内和/或细胞外淀粉样蛋白形成。



1. 一种治疗或预防受试者的淀粉样变性病的方法,其包括向所述受试者施用包含治疗有效量的至少一种分解代谢酶或其生物学活性片段的组合物。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述分解代谢酶选自保护性蛋白/组织蛋白酶A (PPCA)、神经氨酸酶1 (NEU1)、三肽基肽酶1 (TPP1)、组织蛋白酶B、组织蛋白酶D、组织蛋白酶E、组织蛋白酶K和组织蛋白酶L。

3. 如权利要求2所述的方法,其中所述分解代谢酶为PPCA或其生物学活性片段。

4. 如权利要求3所述的方法,其中所述PPCA多肽包含与SEQ ID NO:2、43或45具有至少85%序列同一性的氨基酸序列或其生物学活性片段。

5. 如权利要求4所述的方法,其中施用所述PPCA多肽包括施用包含与SEQ ID NO:1、42或44具有至少85%同一性的核苷酸序列的病毒性载体。

6. 如权利要求2所述的方法,其中所述分解代谢酶为NEU1或其生物学活性片段。

7. 如权利要求6所述的方法,其中所述NEU1多肽包含与SEQ ID NO:4具有至少85%序列同一性的氨基酸序列或其生物学活性片段。

8. 如权利要求7所述的方法,其中施用所述NEU1多肽包括施用包含与SEQ ID NO:3具有至少85%同一性的核苷酸序列的病毒性载体。

9. 如权利要求2所述的方法,其中所述分解代谢酶为TPP1或其生物学活性片段。

10. 如权利要求9所述的方法,其中所述TPP1多肽包含与SEQ ID NO:6具有至少85%序列同一性的氨基酸序列或其生物学活性片段。

11. 如权利要求10所述的方法,其中施用所述TPP1多肽包括施用包含与SEQ ID NO:5具有至少85%同一性的核苷酸序列的病毒性载体。

12. 如权利要求2所述的方法,其中所述分解代谢酶为组织蛋白酶D或其生物学活性片段。

13. 如权利要求12所述的方法,其中所述组织蛋白酶D多肽包含与SEQ ID NO:68具有至少85%序列同一性的氨基酸序列或其生物学活性片段。

14. 如权利要求1所述的方法,其中施用至少两种分解代谢酶。

15. 如权利要求14所述的方法,其中所述分解代谢酶选自保护性蛋白/组织蛋白酶A (PPCA)、神经氨酸酶1 (NEU1)、三肽基肽酶1 (TPP1)、组织蛋白酶B、组织蛋白酶D、组织蛋白酶E、组织蛋白酶K和组织蛋白酶L。

16. 如权利要求15所述的方法,其中所述分解代谢酶为PPCA和NEU1。

17. 如权利要求15所述的方法,其中所述分解代谢酶为PPCA和组织蛋白酶D。

18. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述分解代谢酶用以防止溶酶体内有淀粉样蛋白形成和/或降解淀粉样蛋白。

19. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述分解代谢酶靶向细胞溶酶体。

20. 如权利要求1至17中任一项所述的方法,其中所述分解代谢酶用于防止细胞外部淀粉样蛋白累积和/或使淀粉样蛋白降解。

21. 如权利要求20所述的方法,其中所述分解代谢酶靶向后保持在所述细胞外部。

22. 如权利要求21所述的方法,其中所述分解代谢酶缺乏一个或多个将另外使所述多肽靶向溶酶体的信号。

23. 如权利要求22所述的方法,其中所述分解代谢酶缺乏一个或多个甘露糖-6磷酸信

号。

24. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者为哺乳动物。
25. 如权利要求18所述的方法,其中所述受试者为人。
25. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中肠胃外施用所述分解代谢酶。
26. 如权利要求25所述的方法,其中经由肌肉内、腹膜内或静脉内途径施用所述分解代谢酶。
27. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述组合物包含药学上可接受的载体。
28. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述淀粉样变性病为轻链(AL)淀粉样变性病。
29. 如权利要求28所述的方法,其中所述AL淀粉样变性病涉及选自心脏、肾、神经系统和胃肠道的一种或多种器官。
30. 如权利要求1至27中任一项所述的方法,其中所述淀粉样变性病为 β 淀粉样蛋白(A β)淀粉样变性病。
31. 如权利要求30所述的方法,其中所述A β 淀粉样变性病与一种或多种选自以下的疾病相关:阿尔茨海默病、大脑淀粉样血管病、路易体痴呆和包涵体肌炎。
32. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其进一步包括施用一种或多种用于治疗或预防淀粉样变性病的额外药物。
33. 如权利要求32所述的方法,其中所述一种或多种额外药物选自美法仑、地塞米松、强的松、硼替佐米、来那度胺、长春新碱、多柔比星和环磷酰胺。
34. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其进一步包括施用一种或多种酸化溶酶体的药物。
35. 如权利要求34所述的方法,其中所述酸化溶酶体的药物选自酸性纳米粒子、儿茶酚胺、 β -肾上腺素能受体激动剂、腺苷受体激动剂、多巴胺受体激动剂、囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR)的活化剂、环磷酸腺苷(cAMP)、cAMP类似物和糖原合成酶激酶-3(GSK-3)的抑制剂。
36. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其进一步包括施用一种或多种调节溶酶体的药物。
37. 如权利要求36所述的方法,其中所述调节溶酶体的药物为Z-苯丙氨酰基-丙氨酰基-重氮甲基酮(PADK)或PADK类似物或其药学上可接受的盐或酯。
38. 如权利要求36所述的方法,其中所述调节溶酶体的药物为Z-苯丙氨酰基-苯丙氨酰基-重氮甲基酮(PPDK)或PPDK类似物或其药学上可接受的盐或酯。
39. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其进一步包括施用一种或多种促进自体吞噬的药物。
40. 如权利要求39所述的方法,其中所述促进自体吞噬的药物选自过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1- α (PGC-1 α)的活化剂、赖氨酸(K)特异性去甲基化酶1A(LSD1)的抑制剂、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)的激动剂、转录因子EB(TFEB)的活化剂、雷帕霉素机制性靶标(mTOR)的抑制剂和糖原合成酶激酶-3(GSK3)的抑制剂。
41. 如权利要求39所述的方法,其中所述促进自体吞噬的药物还能够酸化溶酶体和/或核内体。

42. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者进一步用干细胞移植治疗。

43. 一种包含至少两种分解代谢酶的组合物,其中所述组合物包含至少一种靶向细胞溶酶体的分解代谢酶和至少一种保持在细胞外部的分解代谢酶。

44. 如权利要求43所述的组合物,其中所述分解代谢酶选自保护性蛋白/组织蛋白酶A (PPCA)、神经氨酸酶1 (NEU1)、三肽基肽酶1 (TPP1)、组织蛋白酶B、组织蛋白酶D、组织蛋白酶E、组织蛋白酶K和组织蛋白酶L。

45. 一种治疗或预防受试者的淀粉样变性病的方法,其包括向所述受试者施用如权利要求43或权利要求44所述的组合物。

46. 如权利要求45所述的方法,其中所述淀粉样变性病为轻链 (AL) 淀粉样变性病。

47. 如权利要求45所述的方法,其中所述淀粉样变性病为 β 淀粉样蛋白 (A β) 淀粉样变性病。

48. 如权利要求47所述的方法,其中所述A β 淀粉样变性病与一种或多种选自阿尔茨海默病、大脑淀粉样血管病、路易体痴呆和包涵体肌炎的疾病相关。

用于治疗淀粉样变性病的方法和组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年10月30日提交的美国临时申请No.62/248,713的优先权,所述临时申请以引用的方式整体并入本文中以达成所有目的。

技术领域

[0003] 本发明涉及适于预防或治疗淀粉样变性病的组合物和方法。举例来说,提供分解代谢酶以减少、预防或消除淀粉样蛋白的形成。

[0004] 电子递交的文本文件的描述

[0005] 与此一道电子递交的文本文件的内容以引用的方式整体并入本文中:序列表的计算机可读格式拷贝(文件名:ULPI_034_01US_SeqList_ST25.txt,记录日期:2016年10月21日,文件大小:146千字节)。

[0006] 发明背景

[0007] 淀粉样蛋白为享有特定结构特性,例如 β -折叠片状结构的不溶性纤维状蛋白聚集物。其由在体内天然存在的蛋白质和多肽的至少18种不当折叠型式产生。这些错误折叠结构改变其正确的配置,使得其错误地彼此相互作用或错误地与其它细胞组分相互作用,形成不溶性淀粉样原纤维。其已与超过20种严重人类疾病的病理相关。这些淀粉样原纤维在器官中的异常累积会引起淀粉样变性病,并且在多种神经退化性病症以及其它病症中起作用。

[0008] 这些原纤维的形成包含穿过溶酶体,在溶酶体中酸性环境允许蛋白质聚集物形成。接着通过胞吐作用或通过细胞溶解作用,从细胞释放淀粉样蛋白。

[0009] 设法消除特定原纤维已经成为关于淀粉样变性病的重大研究的目标,但是不成功。淀粉样变性病的当前治疗包含化学治疗剂或类固醇,例如美法仑(melphalan)和地塞米松(dexamethasone)。然而,这类治疗不适合于所有患者且由于其特异性而在多数情况下无效。因此,对可以安全且有效地预防或治疗与淀粉样变性病相关的疾病的替代物存在着巨大的需要。

[0010] 本发明解决了如何预防和停止在体内形成具有极有害活性的过度淀粉样蛋白的问题。本发明还解决了特异性的问题,并且可以应用于不同淀粉样蛋白来源且不局限于特定疾病。本发明还通过保持溶酶体更多的功能并准备通过胞吞作用消化原纤维,来帮助降解已形成的原纤维。

发明概要

[0011] 本发明提供了治疗或预防受试者的淀粉样变性病的方法。在一些实施方案中,所述方法包括向所述受试者施用包含治疗有效量的至少一种分解代谢酶或其生物学上活性片段的组合物。

[0012] 在一些实施方案中,分解代谢酶选自由以下组成的组:保护性蛋白/组织蛋白酶A(PPCA)、神经氨酸酶1(NEU1)、三肽基肽酶1(TPP1)、组织蛋白酶B、组织蛋白酶D、组织蛋白酶

E、组织蛋白酶K和组织蛋白酶L。在一些实施方案中,分解代谢酶用于防止溶酶体内部,即溶酶体内形成淀粉样蛋白和/或降解淀粉样蛋白。在其它实施方案中,分解代谢酶用于防止细胞外部,即细胞外形成淀粉样蛋白和/或降解淀粉样蛋白。

[0013] 在一些实施方案中,分解代谢酶包含PPCA多肽或其生物学活性片段。在一些实施方案中,PPCA多肽包含与SEQ ID NO:2、43或45具有至少85%序列同一性的氨基酸序列或其生物学活性片段。在一些实施方案中,PPCA多肽包含SEQ ID NO:2、43或45的氨基酸序列或其生物学活性片段。

[0014] 在一些实施方案中,所述方法包括施用包含载体的组合物,其中所述载体包含编码至少一种本发明的分解代谢酶的核苷酸序列。在一些实施方案中,载体为病毒性载体。在一些实施方案中,分解代谢酶为PPCA或其生物学活性片段。在一些实施方案中,施用PPCA分解代谢酶包括施用编码与SEQ ID NO:1、42或44具有至少85%同一性的核苷酸序列的载体。在一些实施方案中,核苷酸序列包含SEQ ID NO:1、42或44。

[0015] 在一些实施方案中,分解代谢酶包含NEU1多肽或其生物学活性片段。在一些实施方案中,NEU1多肽包含与SEQ ID NO:4具有至少85%序列同一性的氨基酸序列或其生物学活性片段。在一些实施方案中,NEU1多肽包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列或其生物学活性片段。

[0016] 在一些实施方案中,施用NEU1分解代谢酶包括施用编码与SEQ ID NO:3具有至少85%同一性的核苷酸序列的载体。在一些实施方案中,核苷酸序列包含SEQ ID NO:3。

[0017] 在一些实施方案中,分解代谢酶包含TPP1多肽或其生物学活性片段。在一些实施方案中,TPP1多肽包含与SEQ ID NO:6具有至少85%序列同一性的氨基酸序列或其生物学活性片段。在一些实施方案中,TPP1多肽包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列或其生物学活性片段。

[0018] 在一些实施方案中,施用TPP1分解代谢酶包括施用编码与SEQ ID NO:5具有至少85%同一性的核苷酸序列的载体。在一些实施方案中,核苷酸序列包含SEQ ID NO:5。

[0019] 在一些实施方案中,至少两种分解代谢酶施用于受试者。在一些实施方案中,所述至少两种分解代谢酶选自保护性蛋白/组织蛋白酶A (PPCA)、神经氨酸酶1 (NEU1)、三肽基肽酶1 (TPP1)、组织蛋白酶B、组织蛋白酶D、组织蛋白酶E、组织蛋白酶K和组织蛋白酶L。

[0020] 在一些实施方案中,至少两种分解代谢酶包含PPCA和NEU1。

[0021] 在一些实施方案中,分解代谢酶靶向细胞溶酶体。在其它实施方案中,分解代谢酶被修饰成保持在细胞外部,即酶被修饰成在细胞外起作用。

[0022] 在一些实施方案中,分解代谢酶预防淀粉样蛋白在细胞溶酶体中累积和/或降解淀粉样蛋白。在其它实施方案中,分解代谢酶用于防止细胞外部,即细胞外淀粉样蛋白累积和/或降解淀粉样蛋白。

[0023] 在一些实施方案中,本发明提供了一种包含至少两种分解代谢酶的组合物,其中所述组合物包含至少一种靶向细胞溶酶体的分解代谢酶和至少一种保持在细胞外部的分解代谢酶。在一些实施方案中,分解代谢酶选自保护性蛋白/组织蛋白酶A (PPCA)、神经氨酸酶1 (NEU1)、三肽基肽酶1 (TPP1)、组织蛋白酶B、组织蛋白酶D、组织蛋白酶E、组织蛋白酶K和组织蛋白酶L。在一示例性实施方案中,本发明提供了一种包含至少两种分解代谢酶的组合物,其中所述组合物包含靶向细胞溶酶体的PPCA分解代谢酶和保持在细胞外部的PPCA分解

代谢酶。

[0024] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括施用一种或多种用于治疗或预防淀粉样变性病的额外药物。在一些实施方案中,所述一种或多种额外药物选自美法仑、地塞米松、强的松(prednisone)、硼替佐米(bortezomib)、来那度胺(lenalidomide)、长春新碱(vincristine)、多柔比星(doxorubicin)和环磷酰胺(cyclophosphamide)。

[0025] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括施用一种或多种酸化溶酶体的药物。在一些实施方案中,酸化溶酶体的药物选自酸性纳米粒子、儿茶酚胺、 β -肾上腺素能受体激动剂、腺苷受体激动剂、多巴胺受体激动剂、囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR)的活化剂、环磷酸腺苷(cAMP)、cAMP类似物和糖原合成酶激酶-3(GSK-3)的抑制剂。

[0026] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括施用一种或多种调节溶酶体的药物。在一示例性实施方案中,药物为Z-苯丙氨酰基-丙氨酰基-重氮甲基酮(PADK)或PADK类似物或其药学上可接受的盐或酯。在一些实施方案中,PADK类似物选自Z-L-苯丙氨酰基-D-丙氨酰基-重氮甲基酮(PdADK)、Z-D-苯丙氨酰基-L-丙氨酰基-重氮甲基酮(dPADK)和Z-D-苯丙氨酰基-D-丙氨酰基-重氮甲基酮(dPdADK)。

[0027] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括施用一种或多种促进自体吞噬的药物。在一示例性实施方案中,药物选自过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1- α (PGC-1 α)的活化剂、赖氨酸(K)特异性去甲基化酶1A(LSD1)的抑制剂、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)的激动剂、转录因子EB(TFEB)的活化剂、雷帕霉素机制性靶标(mTOR)的抑制剂和糖原合成酶激酶-3(GSK3)的抑制剂。

[0028] 在一些实施方案中,受试者进一步用于干细胞移植治疗。

[0029] 在一些实施方案中,施用为肠胃外。在一些实施方案中,施用为肌肉内、腹膜内或静脉内。

[0030] 在一些实施方案中,本文所提供的任一组合物和药物包含药学上可接受的载体。

[0031] 在一些实施方案中,受试者为哺乳动物。在一些实施方案中,受试者为人。

[0032] 在一些实施方案中,淀粉样变性病为轻链(AL)淀粉样变性病。

[0033] 在一些实施方案中,AL淀粉样变性病涉及选自心脏、肾、神经系统和胃肠道的一种或多种器官。

[0034] 在一些实施方案中,淀粉样变性病为 β 淀粉样蛋白(A β)淀粉样变性病。

[0035] 在一些实施方案中,A β 淀粉样变性病涉及选自脑、神经系统的一种或多种器官,和/或涉及多种肌肉,例如手臂和腿的肌肉。在一些实施方案中,A β 淀粉样变性病与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)有关。在一些实施方案中,A β 淀粉样变性病与大脑淀粉样血管病有关。在一些实施方案中,A β 淀粉样变性病与路易体痴呆(Lewy body dementia)有关。在一些实施方案中,A β 淀粉样变性病与包涵体肌炎有关。

[0036] 图示简单说明

[0037] 图1A-B展示通过硫磺素-T(THT)监测的合成A β 42肽和A β 15-36肽(阴性对照物)的聚集。图1A.在生理条件下的聚集。图1B.在酸性pH值下的聚集。

[0038] 图2A-B展示如通过蛋白质印迹法检测,在24小时时间段内体外合成A β 42肽的聚集。图2A.12%Bis-Tris凝胶,还原条件,用6E10探测,6E10为一种对 β 淀粉样蛋白的氨基酸残基1-16具有反应性的市售纯化的抗 β -淀粉样蛋白抗体。图2B.18%Tris-甘氨酸凝胶,还

原条件,用6E10探测。

[0039] 图3A-D展示组织蛋白酶A(在本文中可互换地称为Cath A或PPCA)预防A β 42淀粉样物质聚集。图3A.90ng组织蛋白酶A通过组织蛋白酶L活化(实心黑色圆)。图3B.450ng组织蛋白酶A通过组织蛋白酶L活化。图3C.90ng PPCA对A β 42聚集的预防作用和丝氨酸蛋白酶抑制剂PMSF(苯基甲基磺酰氟)对PPCA的抑制。图3D.450ng PPCA对A β 42聚集的预防作用。A β 42肽在单独(空心圆)、两种浓度Cath A(空心正方形)和Cath A+抑制剂PMSF的组合(空心三角形)下聚集。单独Cath A(实心正方形)和单独抑制剂PMSF(实心三角形)与THT试剂一起培育且用作阴性对照物。

[0040] 图4A-B展示Cath A(即PPCA)以剂量依赖性方式预防A β 42淀粉样物质聚集。图4A.展示如通过THT测量,在pH 5、37℃下在改变的PPCA浓度(7ng至900ng)下在2小时内A β 42聚集的图。在单独和PPCA连续稀释液下测量A β 42聚集。为清楚起见,标记线。图4B.展示终点(2小时)A β 42聚集的条形图。

[0041] 图5展示Cath A(即PPCA)预防A β 42淀粉样蛋白的高分子量物质与较低分子量物质的聚集。展示在18%Tris-甘氨酸凝胶上,在还原条件下在2小时的时间段内用500ng PPCA处理0.9 μ g A β 42单体,用6E10探测。

[0042] 图6A-D展示组织蛋白酶B(Cath B)预防A β 42淀粉样蛋白聚集。图6A.90ng组织蛋白酶B的活化和蛋白酶抑制剂E64对其的抑制。图6B.450ng组织蛋白酶B的活化和E64对其的抑制。图6C.90ng组织蛋白酶B对A β 42聚集的预防作用和E64对其缺乏抑制。图6D.450ng组织蛋白酶B对A β 42聚集的预防作用和E64对其缺乏抑制。A β 42肽在单独(空心圆)、两种浓度Cath B(空心正方形)和Cath B+抑制剂E64的组合(空心三角形)下聚集。单独Cath B(实心正方形)和单独抑制剂E64(实心三角形)与THT试剂一起培育且用作阴性对照物。

[0043] 图7A-B展示组织蛋白酶B以剂量依赖性方式适度预防A β 42淀粉样物质聚集。图7A.展示如通过THT测量,在pH 5、37℃下在改变的组织蛋白酶B浓度(7ng至900ng)下在2小时内A β 42聚集的图。在单独和组织蛋白酶B连续稀释液下测量A β 42聚集。图7B.展示终点(2小时)A β 42聚集的条形图。

[0044] 图8展示组织蛋白酶B以剂量依赖性方式预防A β 42淀粉样物质的两种低分子量物质聚集且降解A β 42。在18%Tris-甘氨酸凝胶上,在还原条件下在2小时的时间段内用200ng组织蛋白酶B处理0.9 μ g A β 42单体,用6E10探测。

[0045] 图9展示如通过THT监测,组织蛋白酶D预防A β 42淀粉样蛋白聚集。A β 42肽在单独(空心圆)和组织蛋白酶D(空心正方形)下在2小时时间段内聚集。单独组织蛋白酶D(三角形)与THT试剂一起培育且用作阴性对照物。

[0046] 图10展示蛋白质印迹法,其证明PPCA、组织蛋白酶B、PPCA加组织蛋白酶B和组织蛋白酶D降解A β 42淀粉样蛋白的高分子量低聚物/原纤维。组织蛋白酶D降解低分子量低聚物且完全消除A β 42单体。

[0047] 图11展示蛋白质印迹法,其证明使用低聚物特异性A11抗体的A β 42低聚物和原纤维检测的比较。A β 42肽进行特异性针对低聚物和原纤维的7天聚集方案。原纤维形成中低聚物形式的减少(线9)表明低聚物转变成原纤维形式,原纤维形式无法通过低聚物特异性A11抗体检测到。

[0048] 图12展示蛋白质印迹法,其证明使用低聚物和原纤维特异性E610抗体的A β 42低聚

物和原纤维检测的比较。A β 42肽进行特异性针对低聚物和原纤维的7天聚集方案。在第7天在低聚物特异性方案中未检测到原纤维形成(线4)。在原纤维形成方案中检测到低聚物形式的减少和原纤维形式的出现(线9污点)。

[0049] 图13展示蛋白质印迹法,其说明如通过低聚物特异性A11抗体探测,A β 42低聚物的酶促降解。线1-6含有在pH 7.0下在25℃下聚集且另外在酶特定pH下在37℃下处理过夜的第9天低聚物。线1-3未用酶处理。线4-6分别表示用90ng组织蛋白酶A、B和D处理。线8含有在pH 7.0下在25℃下聚集的第9天低聚物。线9含有pH 7.0下单体。线4中展示90ng组织蛋白酶A对低聚物的降解。2 μ g物质负载在各线上。

[0050] 图14展示蛋白质印迹法,其说明如通过低聚物和原纤维特异性抗体E610探测,A β 42原纤维的酶促降解。线1-6含有在pH 7.0下在25℃下聚集且另外在酶特定pH下在37℃下处理过夜的第9天低聚物。线1-3未用酶处理。线4-6分别表示用90ng组织蛋白酶A、B和D处理。线8含有在pH 7.0下在25℃下聚集的第9天原纤维。线9含有pH 7.0下单体。线4中展示90ng组织蛋白酶A对原纤维和低聚物的降解。线5中展示90ng组织蛋白酶B对原纤维的降解。2 μ g物质负载在各线上。

[0051] 图15展示用于监测组织蛋白酶A对A β 42单体的降解作用的人类A β 42特异性ELISA。用90ng组织蛋白酶A处理A β 42单体(条纹状条)展示在多个时间点(0、10、30、60、120分钟)从C端的降解,这反映在捕捉抗体的C端捕捉丧失和实际上荧光信号的丧失。相比之下,未用组织蛋白酶A处理的A β 42单体展示缺乏C端降解作用(实心条),这反映在有效抗体捕捉和强荧光信号。淀粉样蛋白聚集的抑制剂酚红用于两种情况中以预防肽聚集,此可能影响ELISA中C端抗体的捕捉。

[0052] 图16A-B展示通过THT分析测量的A β 40和A β 42的聚集。A β 40、A β 42和A β 16与ThT在37℃下共同培育2小时以测量聚集动力学。A β 42比A β 40更有效且更快地聚集。图16A.在单一量表上A β 肽聚集的图示。图16B.在分开量表上A β 40聚集的图示。

[0053] 图17A-C展示A β 40、Cath A和THT的同时培育展示A β 40聚集无变化。递增浓度的Cath A与15 μ M A β 40和2mM ThT在37℃下共同培育2小时以测量Cath A如何影响A β 40聚集的动力学。图17A.900ng Cath A与A β 40和THT共同培育。图17B.1000ng Cath A与A β 40和THT共同培育。图17C.2250ng Cath A与A β 40和THT共同培育。

[0054] 图18A-C展示如缺乏THT荧光所揭露,A β 40与Cath A预先培育引起其聚集潜能丧失。A β 40和2500ng Cath A首先在37℃下培育30分钟、1小时和2小时(对应图18A、18B和18C)。接着反应物与ThT在37℃下共同培育2小时以测量Cath A如何影响A β 40聚集的动力学。

[0055] 图19A-B展示使用C端捕捉抗体检测A β 40C端末端的裂解。A β 40肽与改变浓度的Cath A一起在37℃下在pH 5下培育2小时。将反应物转移至用C端捕捉抗体预先涂布的ELISA板,并与N端检测抗体在4℃下共同培育过夜。误差线是指OD值的标准偏差。图19A.用增加浓度的Cath A处理的样品中未消化A β 40的回收率。图19B.用增加浓度的Cath A处理的ELISA孔中样品在450nm下的平均吸光度。

[0056] 图20A-C展示通过蛋白质印迹法测量的A β 40淀粉样蛋白的聚集和降解。图20A.聚集成淀粉样物质。A β 40在原纤维缓冲液或者低聚物缓冲液中在室温下培育0-9天。每个泳道2 μ g A β 40负载在18%Tris-甘氨酸凝胶上,并转移至PVDF膜。印迹用抗A β 40C端一级抗体

(G2-10) 探测。在原纤维形成期间与Cath A一起培育的AB40预防聚集。AB40与Cath A在原纤维缓冲液中在室温下共同培育0-9天。为了观测高分子量亮带,图20B中的凝胶在7.5% Tris-甘氨酸凝胶上进行跑动,且为了看见低分子量亮带,图20C中的凝胶在18%Tris-甘氨酸凝胶上进行跑动。2 μ g AB40负载至每个泳道上。每个凝胶转移至PVDF膜,并用抗AB40C端一级抗体(G2-10)探测。

[0057] 发明详述

[0058] 如本文中所示,本发明人已经发现多种分解代谢酶可以用于预防各类淀粉样低聚物和原纤维的形成和/或降解各类淀粉样低聚物和原纤维。因为这些低聚物和原纤维可以促进多种淀粉样蛋白相关疾病和病症的发展,所以本发明是针对用于治疗或预防受试者的淀粉样变性病的方法和组合物。

[0059] 淀粉样蛋白为享有特定结构特性的不溶性纤维状蛋白聚集物。正常可溶蛋白呈此不溶形式沉积会引起细胞死亡和组织变性。迄今为止,已经在疾病相关的淀粉样蛋白沉积中鉴别出18种不同蛋白质和多肽。参见Westermarck等人(“Nomenclature of amyloid fibril proteins.Report from the meeting of the International Nomenclature Committee on Amyloidosis,8月8日-9日,1998.部分1.”Amyloid.1999年3月;6(1):63-6.),其以引用的方式整体并入。淀粉样原纤维是直径为约40-120 Å的长直无支链纤丝,其结合于例如刚果红和硫黄素T的生理染料,并对蛋白酶消化具有抗性。

[0060] 如本文所用,淀粉样变性病是指由淀粉样蛋白累积产生的疾病。这类待由本发明治疗或预防的疾病包括(但不限于)全身性AL淀粉样变性病、阿尔茨海默病、2型糖尿病、帕金森氏病(Parkinson's disease)、传染性海绵状脑病(例如牛类海绵状脑病)、致命性家族失眠症、亨廷顿氏病(Huntington's Disease)、甲状腺髓样癌、心律失常、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、主动脉内侧淀粉样蛋白、泌乳素瘤、家族性淀粉样多发性神经病、遗传性非神经性全身性淀粉样变性病、透析相关的淀粉样变性病、芬兰淀粉样变性病、格子状角膜变性、大脑淀粉样血管病、大脑淀粉样血管病(冰岛型)、偶发性包涵体肌炎、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、朊病毒相关或海绵状脑病(例如克-雅二氏病(Creutzfeldt-Jacob))、路易体痴呆、额颞叶痴呆合并帕金森综合征、脊髓小脑共济失调、脊髓小脑共济失调、脊髓和延髓肌肉萎缩、遗传性齿状核红核苍白球丘脑下部萎缩、家族性英国型痴呆、家族性丹麦型痴呆、非神经性局部疾病(例如II型糖尿病中)、甲状腺髓样癌、心房性淀粉样变性病、遗传性脑出血伴淀粉样变性病、垂体催乳素瘤、注射局限性淀粉样变性病、主动脉内侧淀粉样变性病、遗传性格子状角膜变性、与倒睫相关的角膜淀粉样变性病、白内障、牙源性钙化上皮瘤、肺泡蛋白沉积症、包涵体肌炎、皮肤苔藓淀粉样变性病和非神经性全身性淀粉样变性病,例如AL淀粉样变性病、AA淀粉样变性病、家族性地中海热、老年全身性淀粉样变性病、家族性淀粉样多发性神经病、血液透析相关的淀粉样变性病、ApoAI淀粉样变性病、ApoAII淀粉样变性病、ApoAIV淀粉样变性病、芬兰遗传性淀粉样变性病、溶菌酶淀粉样变性病、纤维蛋白原淀粉样变性病、冰岛遗传性大脑淀粉样血管病、家族性淀粉样变性病和在多种组织中出现的全身性淀粉样变性病(例如轻链淀粉样变性病)和其它多种神经退化性病症。在示例性实施方案中,淀粉样变性病为轻链(AL)淀粉样变性病。在其它示例性实施方案中,AL淀粉样变性病涉及选自心脏、肾、神经系统和胃肠道的一种或多种器官。

[0061] 在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗或预防受试者的与淀粉样变性病相关

的疾病的方法和组合物,其中所述疾病与 β 淀粉样(A β 或A β)肽形成有关。这些肽由淀粉样前驱蛋白(APP)产生,所述蛋白由 β 分泌酶和 γ 分泌酶裂解,产生 β 淀粉样蛋白。在一些实施方案中,与 β 淀粉样蛋白形成相关的疾病选自阿尔茨海默病、大脑淀粉样血管病、路易体痴呆和包涵体肌炎。

[0062] 在替代实施方案中,本发明提供了用于治疗或预防受试者的与淀粉样变性病相关的疾病的方法和组合物,其中所述疾病不与 β 淀粉样蛋白形成相关,其中所述疾病为除与 β 淀粉样蛋白形成相关的疾病以外的疾病,例如除阿尔茨海默病、大脑淀粉样血管病、路易体痴呆和包涵体肌炎以外的疾病。

[0063] 在一个实施方案中,与淀粉样变性病相关的疾病为轻链(AL)淀粉样变性病。在另一个实施方案中,与淀粉样变性病相关的疾病选自帕金森氏病、亨廷顿氏病、类风湿性关节炎和朊病毒相关疾病。

[0064] 在一些实施方案中,淀粉样变性病为全身性淀粉样变性病。全身性淀粉样变性病涵盖由错误折叠的蛋白质的组织沉积引起,导致器官逐渐破坏的一组复杂疾病。

[0065] 如上所指出,在一些实施方案中,淀粉样变性病为轻链(AL)淀粉样变性病(又称,即又名原发性全身性淀粉样变性病(PSA)或原发性淀粉样变性病)。AL淀粉样变性病是指当受试者的产生抗体的细胞未适当起作用并产生由称为轻链的抗体组分制成的异常蛋白质纤维时所引起的病状。在一些实施方案中,这类轻链在一个或多个不同器官中形成可能损害或已损害这些器官的淀粉样蛋白沉积。在一些实施方案中,异常轻链在血液和/或尿中。在一些实施方案中,异常轻链为“本斯琼斯蛋白(Bence Jones protein)”。在一些实施方案中,AL淀粉样变性病影响心脏、周围神经系统、胃肠道、血液、肺和/或皮肤。AL淀粉样变性病的临床特征还可以包括一群可以包括心脏、肾和肝功能障碍、胃肠受累、神经病和巨舌症的症状和器官功能障碍。

[0066] 在一些实施方案中,淀粉样变性病为由称为血清淀粉样蛋白A蛋白质(SAA)的沉积蛋白质所引起的AA淀粉样变性病(又名继发性淀粉样变性病,AA)。在一些实施方案中,SAA蛋白质主要沉积在肝、脾和/或肾中。在一些实施方案中,AA淀粉样变性病引起肾病综合征。在一些实施方案中,AA淀粉样变性病由自身免疫性疾病(例如类风湿性关节炎、强直性脊柱炎或克罗恩氏病(Crohn's disease)和溃疡性结肠炎)、慢性感染(例如肺结核、支气管扩张或慢性骨髓炎)、自身炎症性疾病(例如家族性地中海热(FMF)、穆-韦二氏综合征(Muckle-Wells syndrome,MWS)、癌症(例如霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、肾细胞癌)和/或慢性异物反应(例如硅酮诱发的肉芽肿反应)引起。

[0067] 在一些实施方案中,淀粉样变性病为家族性淀粉样变性病。在一些实施方案中,家族性淀粉样变性病为归因于一种或多种遗传性淀粉样变性病,例如产生异常转甲状腺素蛋白的转甲状腺素蛋白(TTR)基因中突变的ATTR淀粉样变性病(又名老年全身性淀粉样变性病)。在一些实施方案中,家族性淀粉样变性病由载脂蛋白A-I(AApoAI)、载脂蛋白A-II(AApoAII)、凝溶胶蛋白(AGel)、纤维蛋白原(AFib)、溶菌酶(ALys)和/或Lect2引起。

[0068] 在一些实施方案中,淀粉样变性病为 β -2微球蛋白淀粉样变性病(A β 2m)。 β -2微球蛋白淀粉样变性病由慢性肾衰竭引起并常常出现在透析多年的患者中。当由于肾衰竭,肾无法排泄 β -2微球蛋白时,淀粉样蛋白沉积由累积在组织中,尤其是在关节周围的 β -2微球蛋白形成。

[0069] 在一些实施方案中,淀粉样变性病为局限性淀粉样变性病(ALoc)。在一些实施方案中,局限性淀粉样蛋白沉积在气道(气管或支气管)、眼睛或膀胱中。在一些实施方案中,ALoc由未源自骨髓中的免疫球蛋白轻链局部产生引起。在一些实施方案中,ALoc与内分泌蛋白质或皮肤、心脏和其它部位中产生的蛋白质有关。这些通常不变成全身性。

[0070] 在一些实施方案中,淀粉样变性病出现在受试者肾中。在一些实施方案中,肾中淀粉样变性病为AA淀粉样变性病。在一些实施方案中,AA淀粉样变性病引起肾病综合征。在一些实施方案中,肾中淀粉样变性病为AL淀粉样变性病。在一些实施方案中,与AL淀粉样变性病相关的肾病和肾衰竭的症状包括(但不限于)体液潴留、肿胀和呼吸急促。

[0071] 在一些实施方案中,淀粉样变性病出现在受试者心脏中。在一些实施方案中,心脏中淀粉样变性病为AL淀粉样变性病。在一些实施方案中,心脏中淀粉样变性病引起心力衰竭和/或不规则心脏搏动。

[0072] 在一些实施方案中,淀粉样变性病出现在受试者胃肠道中。在一些实施方案中,胃肠道淀粉样变性病的症状包括(但不限于)食管逆流、便秘、恶心、腹痛、腹泻、重量减轻和早饱。在一些实施方案中,淀粉样变性病出现在十二指肠、胃、结直肠和/或食道中。

[0073] 在一些实施方案中,本文所提供的治疗方法减轻、降低与淀粉样变性病相关的一种或多种症状的严重度或减少其出现。这类症状包括与轻链(AL)淀粉样变性病(原发性全身性淀粉样变性病)和/或AA淀粉样变性病(继发性淀粉样变性病)相关的那些症状。在一些实施方案中,症状包括(但不限于)体液潴留、肿胀、呼吸急促、疲劳、不规则心脏搏动、手脚麻木、皮疹、呼吸急促、吞咽困难、臂或腿肿胀、食管逆流、便秘、恶心、腹痛、腹泻、早饱、中风、胃肠病症、肝扩大、脾功能减弱、肾上腺和其它内分泌腺功能减弱、肤色改变或生长、肺问题、出血和擦伤问题、疲劳和重量减轻、排尿量减少、腹泻、嗓音嘶哑或改变、关节疼痛和虚弱。在一些实施方案中,症状为与β淀粉样蛋白(AB)淀粉样变性病相关的症状。在一些实施方案中,症状包括(但不限于)阿尔茨海默病的共同症状,包括记忆丧失、意识模糊、理解视觉影像和空间关系困难以及说话或书写问题。

[0074] 根据本发明的方法,术语“受试者”包括患有疾病或病状、怀疑患有疾病或病状或者处于患有疾病或病状的风险中的任何受试者。合适受试者(或患者)包括哺乳动物,例如实验室动物(例如小鼠、大鼠、兔、豚鼠)、农畜和家畜或宠物(例如猫、犬)。还包括非人类灵长类动物和人类患者。“处于风险中”的受试者可以患有或可以未患有可检测的疾病,且在本文中描述的预防或治疗方法之前可以已显示或可以未显示可检测的疾病。“处于风险中”表示受试者具有一个或多个所谓风险因素,所述风险因素为与本文描述的任一疾病、病症、病状或症状发展有关的可测量参数。具有这些风险因素中的一个或多个的受试者出现本文描述的任一疾病、病症、病状或症状的机率比没有这些风险因素的受试者高。在一些实施方案中,受试者为哺乳动物。在一些实施方案中,受试者为人。在一些实施方案中,受试者为被诊断为患有淀粉样变性病或由淀粉样变性病引起或与淀粉样变性病相关的疾病/症状的人。在一些实施方案中,受试者为怀疑患有淀粉样变性病的人。在一些实施方案中,受试者为具有高的出现淀粉样变性病的风险的人。在一些实施方案中,受试者为具有如本文描述的一种或多种疾病/病状/症状的淀粉样变性病患者。

[0075] 如本文所用,术语“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”是指用于获得有益或所需结果,包括临床结果的方法,且可以甚至包括所治疗的疾病或病状的一种或多种可测

量标记物的最低程度的改变或改善。治疗通常有效减少病状、疾病、病症、损伤或破坏的至少一种症状。本领域的技术人员将显而易见临床改善的示例性标记物。实例包括(但不限于)以下中的一个或多个:降低由疾病产生的一种或多种症状的严重度和/或频率、减弱疾病程度、使疾病稳定(例如预防或延迟疾病恶化)、延迟或减缓疾病进展、改善疾病病况、降低治疗疾病所需的一种或多种其它药物的剂量和/或增加生活质量等。

[0076] “防治”、“防治性治疗”、“预防”或“预防性治疗”是指预防或减少一种或多种症状和/或其根本病因的出现或严重度,例如预防容易出现疾病或病状(例如由于遗传倾向性、环境因素、易患疾病或病症等等而处于较高风险中)的受试者的疾病或病状。

[0077] 本发明提供了治疗或预防受试者的淀粉样变性病的方法。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的至少一种分解代谢酶或其生物学活性片段的组合物。在一些实施方案中,所述方法包括增加受试者中至少一种分解代谢酶的表达、活性和/或浓度。增加既定分解代谢酶的表达、活性和/或浓度可以在基因组DNA水平、转录水平、转录后水平、翻译水平和/或翻译后水平下实现,包括(但不限于)增加基因拷贝数、mRNA转录速率、mRNA丰度、mRNA稳定性、蛋白质翻译速率、蛋白质稳定性、蛋白质修饰、蛋白质活性、蛋白质复合物活性等。增加既定分解代谢酶的浓度可以进一步通过向受试者施用包含治疗有效量的至少一种分解代谢酶或其生物学活性片段的组合物来实现。如本文所用,术语分解代谢酶不仅是指所述酶的天然形式,还指天然酶的任何纯化、分离、合成、重组和功能变体、片段、嵌合体和突变体。

[0078] 在一些实施方案中,至少一种分解代谢酶选自由以下组成的非限制性组:保护性蛋白/组织蛋白酶A(PPCA)、神经氨酸酶1(NEU1)、三肽基肽酶1(TPP1)、组织蛋白酶B、组织蛋白酶D、组织蛋白酶E、组织蛋白酶K和组织蛋白酶L。

[0079] 在一些实施方案中,至少一种分解代谢酶为PPCA(又名组织蛋白酶A保护性蛋白、PPGB、羧肽酶C、EC 3.4.16.5、GSL、GLB2、羧肽酶Y样激肽酶、NGBE、羧肽酶-L、 β -半乳糖苷酶的保护性蛋白(半乳糖唾液酸贮积症)、脱酰胺酶、 β -半乳糖苷酶、溶酶体羧基肽酶A、 β -半乳糖苷酶保护性蛋白、溶酶体保护性蛋白、 β -半乳糖苷酶的保护性蛋白、尿激肽酶、EC 3.4.168或羧肽酶L),被分类为组织蛋白酶与羧肽酶。

[0080] 在一些实施方案中,至少一种分解代谢酶为PPCA。PPCA为与溶酶体酶 β -半乳糖苷酶和神经氨酸酶缔合以形成高分子量多聚体的复合物的糖蛋白。此复合物的形成提供了稳定性和活性的保护作用。其对 β -半乳糖苷酶和神经氨酸酶具有保护性。在一些实施方案中,PPCA可以为天然、合成或重组蛋白质。在一些实施方案中,PPCA多肽包含与SEQ ID NO:2、43或45具有至少约70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,PPCA多肽包含SEQ ID NO:2、43或45的氨基酸序列。

[0081] 在一些实施方案中,至少一种分解代谢酶为神经氨酸酶1(NEU1,又名唾液酸酶1、溶酶体唾液酸酶、EC 3.2.1.18、乙酰基神经氨基水解酶、SIAL1、溶酶体唾液酸酶、外- α -唾液酸酶、NANH、唾液酸酶-1或G9唾液酸酶),为溶酶体神经氨酸酶。NEU1为从例如糖蛋白和糖脂的底物裂解末端唾液酸残基的酶。在一些实施方案中,NEU1可以为天然、合成或重组蛋白质。在一些实施方案中,NEU1多肽包含与SEQ ID NO:4具有至少约70%、71%、72%、73%、

74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,NEU1多肽包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。

[0082] 在一些实施方案中,至少一种分解代谢酶为三肽基肽酶1 (TPP1、脊髓小脑共济失调、常染色体隐性7、CLN2、SCAR7、生长抑制蛋白1、细胞生长抑制基因1蛋白、溶酶体抑胃肽不敏感性蛋白酶、三肽基氨基肽酶、三肽基-肽酶1、LPIC、溶酶体抑胃肽不敏感性蛋白酶或EC 3.4.14.9)。TPP1为从底物裂解N端三肽并具有较弱肽链内切酶活性的酶。在一些实施方案中,TPP1可以为天然、合成或重组蛋白质。在一些实施方案中,TPP1多肽包含与SEQ ID NO:6具有至少约70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,TPP1多肽包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列。

[0083] 在一些实施方案中,至少一种分解代谢酶为组织蛋白酶B (又名EC 3.4.22.1、CPSB、淀粉样前驱蛋白分泌酶、半胱氨酸蛋白酶、APPS、APP分泌酶或EC 3.4.22)。组织蛋白酶B为由二硫化物连接的重链和轻链(都由单一蛋白前体产生)的二聚体构成的溶酶体半胱氨酸蛋白酶。在一些实施方案中,组织蛋白酶B可以为天然、合成或重组蛋白质。在一些实施方案中,组织蛋白酶B多肽包含与SEQ ID NO:8、47、49、51、53、55或57具有至少约70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,组织蛋白酶B多肽包含SEQ ID NO:8、47、49、51、53、55或57的氨基酸序列。

[0084] 在一些实施方案中,至少一种分解代谢酶为组织蛋白酶D (又名EC 3.4.23.5、CTSD)。组织蛋白酶D是指在细胞内蛋白分解中具有活性的溶酶体酸性蛋白酶。在一些实施方案中,组织蛋白酶D可以为天然、合成或重组蛋白质。在一些实施方案中,组织蛋白酶D多肽包含与SEQ ID NO:68具有至少约70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,组织蛋白酶D多肽包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列。在一些实施方案中,组织蛋白酶D多肽具有一个或多个相对于SEQ ID NO:68的氨基酸序列的修饰。在某些实施方案中,组织蛋白酶D多肽包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列,其中多肽在选自位置58 (A至V)、位置229 (F至I)、位置282 (G至R) 和位置383 (W至C) 的氨基酸位置具有修饰。

[0085] 在一些实施方案中,至少一种分解代谢酶为组织蛋白酶E (又名EC 3.4.23.34、CTSE)。组织蛋白酶E为溶酶体天冬氨酰基蛋白酶。在一些实施方案中,组织蛋白酶E可以为天然、合成或重组蛋白质。在一些实施方案中,组织蛋白酶E多肽包含与SEQ ID NO:69、70或71具有至少约70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,组织蛋白酶E多肽包含SEQ ID NO:69、70或71的氨基酸序列。在一些实施方案中,组织蛋白酶E多肽具有一个或多个相对于SEQ ID NO:69、70或71的氨基酸序列的修饰。在某些实施方案中,组织蛋白酶E多肽包

含SEQ ID NO:69的氨基酸序列,其中多肽在选自位置82(I至V)和位置329(T至I)的氨基酸位置具有修饰。

[0086] 在一些实施方案中,至少一种分解代谢酶为组织蛋白酶K(又名EC 3.4.22.38、CTS0、致密性成骨不全症、PYCD、细胞溶解0、PKND、组织蛋白酶X)。组织蛋白酶K为参与骨骼重塑和再吸收的溶酶体半胱氨酸蛋白酶,由其细胞分裂素的高特异性定义。在一些实施方案中,组织蛋白酶K可以为天然、合成或重组蛋白质。在一些实施方案中,组织蛋白酶K多肽包含与SEQ ID NO:10具有至少约70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,组织蛋白酶K多肽包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列。

[0087] 在一些实施方案中,至少一种分解代谢酶为组织蛋白酶L(又名MEP、CTSL、EC 3.4.22.15、CATL、主要分泌蛋白质)。组织蛋白酶L为涉及蛋白质降解作用开始的溶酶体肽链内切酶。其底物包括胶原蛋白和弹性蛋白,以及 α -1蛋白酶抑制剂(嗜中性粒细胞弹性蛋白酶活性的一种主要控制要素)。在一些实施方案中,组织蛋白酶L可以为天然、合成或重组蛋白质。在一些实施方案中,组织蛋白酶L多肽包含与SEQ ID NO:12、59、61、63、65或67具有至少约70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,组织蛋白酶L多肽包含SEQ ID NO:12、59、61、63、65或67的氨基酸序列。

[0088] 在一些实施方案中,施用包含施用编码至少一种本发明的分解代谢酶的核苷酸序列。

[0089] 如本文所用,术语“多核苷酸”、“多核苷酸序列”、“核酸序列”、“核酸片段”、“核苷酸序列”和“分离的核酸片段”在本文中可以互换使用。这些术语涵盖核苷酸序列等。多核苷酸可以为任选地含有合成、非天然或改变的核苷酸碱基的单股或双股RNA或DNA的聚合物。呈DNA聚合物形式的多核苷酸可以由cDNA、基因组DNA、合成DNA或其混合物的一个或多个区段构成。核苷酸(通常发现呈其5'-单磷酸形式)以如下单字母名称提及:“A”为腺苷酸或脱氧腺苷酸(对应RNA或DNA)，“C”为胞嘧啶核苷酸或脱氧胞嘧啶核苷酸，“G”为鸟苷酸或脱氧鸟苷酸，“U”为尿嘧啶核苷酸，“T”为脱氧胸腺嘧啶核苷酸，“R”为嘌呤(A或G)，“Y”为嘧啶(C或T)，“K”为G或T，“H”为A或C或T，“I”为肌苷,且“N”为任何核苷酸。

[0090] 如本文所用,当描述核酸序列或蛋白质序列时术语“嵌合”或“重组”是指将至少两种异源多核苷酸或两种异源多肽连接成单一大分子,或重新排列至少一种天然核酸或蛋白质序列的一个或多个元件的核酸或蛋白质序列。举例来说,术语“重组”可指例如通过化学合成,或通过用基因工程技术操纵核酸的独立区段,人工组合序列的两个另外独立区段。

[0091] 如本文所用,“合成核苷酸序列”或“合成多核苷酸序列”为不知在自然界中存在或非天然存在的核苷酸序列。一般来说,当与任何其它天然存在的核苷酸序列比较时这类合成核苷酸序列将包含至少一个核苷酸差异。认识到本发明的基因调节元件包含合成核苷酸序列。在一些实施方案中,合成核苷酸序列与天然序列几乎无扩展的同源性。在此情况下扩展的同源性一般是指扩展超过连续序列的约25个核苷酸的100%序列同一性。本发明的基因调节元件包含合成核苷酸序列。

[0092] 如本文所用,“分离”或“纯化”核酸分子或多核苷酸或其生物学活性部分基本上或基本不含如在其天然存在的环境中发现的正常伴随所述核酸分子或多核苷酸或与其相互作用的组分。因此,当通过重组技术产生时,分离或纯化的核酸分子或多核苷酸基本上不含其它细胞物质或培养基,或当化学合成时基本上不含化学前体或其它化学物质。

[0093] 在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用包含表达载体(本文中可以互换地称为载体)的组合物,其中所述载体包含编码至少一种分解代谢酶的多核苷酸序列。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用包含至少一种包含编码基因的表达盒的表达载体的组合物。

[0094] 在一些实施方案中,表达载体为病毒性载体。因此,在一些实施方案中,本发明的方法包括向受试者施用包含至少一种病毒性载体的组合物,所述病毒性载体包含编码至少一种分解代谢酶的多核苷酸序列。在一些实施方案中,表达盒、表达载体或病毒性载体进一步包含编码信号肽的一个或多个核苷酸序列。在一些实施方案中,信号肽为溶酶体内定位肽。

[0095] 编码至少一种分解代谢酶的核苷酸序列可以通过任何合适的传递系统,例如以引用的方式整体并入的Rolland (Pharmaceutical Gene Delivery Systems, ISBN:978-0-8247-4235-5, 2003) 描述的传递系统传递至受试者。在一些实施方案中,传递系统为病毒性系统、物理系统和/或化学系统。

[0096] 在一些实施方案中,传递编码至少一种分解代谢酶的核苷酸序列的传递系统为病毒性系统。在一些实施方案中,使用腺病毒载体(参见Thrasher等人, Gene therapy: X-SCID transgene leukaemogenicity. Nature. 2006; 443 (7109): E5-E6; Zhang等人, Adenoviral and adeno-associated viral vectors-mediated neuronal gene transfer to cardiovascular control regions of the rat brain. Int J Med Sci. 2013; 10 (5): 607-616.)。在一些实施方案中,使用腺相关载体(参见Teramoto等人, Crisis of adenoviruses in human gene therapy. Lancet. 2000; 355 (9218): 1911-1912; Okada等人, Gene transfer targeting mouse vestibule using adenovirus and adeno-associated virus vectors. Otol Neurotol. 2012; 33 (4): 655-659.)。在一些实施方案中,使用逆转录病毒载体(参见Anson等人, The use of retroviral vectors for gene therapy-what are the risks? A review of retroviral pathogenesis and its relevance to retroviral vector-mediated gene delivery. Genet Vaccines Ther. 2004; 2 (1): 9.; Frederic D. Retroviral integration and human gene therapy. J Clin Invest. 2007; 117 (8): 2083-2086.)。在一些实施方案中,使用慢病毒载体(参见Goss等人, Antinociceptive effect of a genomic herpes simplex virus-based vector expressing human proenkephalin in rat dorsal root ganglion. Gene Ther. 2001; 8 (7): 551-556; Real等人, Improvement of lentiviral transfer vectors using cis-acting regulatory elements for increased gene expression. Appl Microbiol Biotechnol. 2011; 91 (6): 1581-91.)。在一些实施方案中,使用单纯疱疹病毒载体(参见Lachmann RH, Efsthathiou S. The use of herpes simplex virus-based vectors for gene delivery to the nervous system. Mol Med Today. 1997; 3 (9): 404-411; Liu S, Dai M, You L, Zhao Y. Advance in herpes simplex viruses for cancer therapy. Sci China Life

Sci.2013;56(4):298-305.)。在一些实施方案中,使用痘病毒载体(参见Moss B.Reflections on the early development of poxvirus vectors.Vaccine.2013;31(39):4220-4222.)。每个参考文献以引用的方式整体并入本文中。

[0097] 在一些实施方案中,传递编码本发明的至少一种分解代谢酶的核苷酸序列的传递系统为物理系统。在一些实施方案中,物理系统包括(但不限于)喷气注射、生物弹、电穿孔、流体动力学注射和超声波(参见Sirsi等人,Advances in ultrasound mediated gene therapy using microbubble contrast agents.Theranostics.2012;2(12):1208-1222.; Naldini等人,In vivo gene delivery and stable transduction of nondividing cells by a lentiviral vector.Science.1996;272(5259):263-267;Panje等人,Ultrasound-mediated gene delivery with cationic versus neutral microbubbles: Effect of DNA and microbubble dose on in vivo transfection efficiency.Theranostics.2012;2(11):1078-1091;Gao等人,Cationic liposome-mediated gene transfer.Gene Ther.1995;2(10):710-722;Orio等人,Electric field orientation for gene delivery using high-voltage and low-voltage pulses.J Membr Biol.2012;245(10):661-666)。每个参考文献以引用的方式整体并入本文中。

[0098] 在一些实施方案中,传递编码本发明的至少一种分解代谢酶的核苷酸序列的传递系统为化学系统。化学系统包括(但不限于)磷酸钙沉淀、脂质体和聚合物载体。

[0099] 在一些实施方案中,化学系统是基于磷酸钙沉淀,例如囊封DNA的磷酸钙纳米复合材料粒子(参见Nouri等人Calcium phosphate-mediated gene delivery using simulated body fluid(SBF).Int J Pharm.2012;434(1-2):199-208;Bhakta等人Magnesium phosphate nanoparticles can be efficiently used in vitro and in vivo as non-viral vectors for targeted gene delivery.J Biomed Nanotechnol.2009;5(1):106-114)。

[0100] 在一些实施方案中,传递编码本发明的至少一种分解代谢酶的核苷酸序列的化学系统是基于脂质体。在一些实施方案中,脂质体为纳米尺寸。在一些实施方案中,可以使用与聚乙二醇(PEG)和/或例如配体和肽的其它分子结合的脂质体(参见Yang等人Cationic nucleolipids as efficient siRNA carriers.Org Biomol Chem.2011;1(9):291-296)。

[0101] 在一些实施方案中,传递编码本发明的至少一种分解代谢酶的核苷酸序列的化学系统是基于聚合物载体。在一些实施方案中,聚合物载体与待传递的基因结合。在一些实施方案中,聚合物载体包括(但不限于)壳聚糖、聚乙烯亚胺(PEI)、聚赖氨酸、聚精氨酸、聚氨基酯、聚酰胺基胺树枝状聚合物(PAMAM)、聚(丙交酯-共-乙交酯)和PLL,例如以下中描述的载体:Choi等人,Enhanced transfection efficiency of PAMAM dendrimer by surface modification with l-arginine.J Control Release.2004;3(99):445-456;Pfeifer等人,Poly(ester-anhydride):poly(beta-amino ester)micro-and nanospheres:DNA encapsulation and cellular transfection.Int J Pharm.2005;304(1-2):210-219;Anderson等人,Structure/property studies of polymeric gene delivery using a library of poly(beta-amino esters).Mol Ther.2005;3(11):426-434;Hwang等人,Effects of structure of beta-cyclodextrin-containing polymers on gene delivery.Bioconjugate Chem.2001;2(12):280-290;Kean等人,Trimethylated

chitosans as non-viral gene delivery vectors:cytotoxicity and transfection efficiency.J Control Release.2005;3(103):643-653。

[0102] 在一些实施方案中,施用分解代谢酶包括施用至少一种本发明的分解代谢酶多肽或其片段。如本文所用,术语“多肽”和“蛋白质”在本文中可以互换使用。

[0103] 本发明还设想和涵盖本文描述的溶酶体内分解代谢酶的功能变异体或片段的用途。如本文所用,关于蛋白质的短语“生物学活性变异体”或“功能变异体”是指相对于参考序列,改变一个或多个氨基酸,同时仍然维持参考序列的大量生物活性的氨基酸序列。变异体可以具有“保守”改变,其中被取代的氨基酸具有类似结构或化学性质,例如亮氨酸被异亮氨酸置换。下表展示示例性保守氨基酸取代。

原始残基	极高保守取代	高保守取代(来自 Blosum90 Matrix)	保守取代(来自 Blosum65 Matrix)
Ala	Ser	Gly、Ser、Thr	Cys、Gly、Ser、Thr、Val
Arg	Lys	Gln、His、Lys	Asn、Gln、Glu、His、Lys
Asn	Gln; His	Asp、Gln、His、Lys、Ser、Thr	Arg、Asp、Gln、Glu、His、Lys、Ser、Thr
Asp	Glu	Asn、Glu	Asn、Gln、Glu、Ser
Cys	Ser	无	Ala
Gln	Asn	Arg、Asn、Glu、His、Lys、Met	Arg、Asn、Asp、Glu、His、Lys、Met、Ser
Glu	Asp	Asp、Gln、Lys	Arg、Asn、Asp、Gln、His、Lys、Ser
Gly	Pro	Ala	Ala、Ser
His	Asn; Gln	Arg、Asn、Gln、Tyr	Arg、Asn、Gln、Glu、Tyr
Ile	Leu; Val	Leu、Met、Val	Leu、Met、Phe、Val
Leu	Ile; Val	Ile、Met、Phe、Val	Ile、Met、Phe、Val
Lys	Arg; Gln; Glu	Arg、Asn、Gln、Glu	Arg、Asn、Gln、Glu、Ser
Met	Leu; Ile	Gln、Ile、Leu、Val	Gln、Ile、Leu、Phe、Val
Phe	Met; Leu; Tyr	Leu、Trp、Tyr	Ile、Leu、Met、Trp、Tyr
Ser	Thr	Ala、Asn、Thr	Ala、Asn、Asp、Gln、Glu、Gly、Lys、Thr
Thr	Ser	Ala、Asn、Ser	Ala、Asn、Ser、Val
Trp	Tyr	Phe、Tyr	Phe、Tyr
Tyr	Trp; Phe	His、Phe、Trp	His、Phe、Trp
Val	Ile; Leu	Ile、Leu、Met	Ala、Ile、Leu、Met、Thr

[0105] 可替代地,变异体可以具有“非保守”变化,例如甘氨酸被色氨酸置换。类似微小变异还可以包括氨基酸缺失或插入或两者。可以使用本领域中众所周知的计算机程序,例如DNASTAR软件,发现确定哪些氨基酸残基可以被取代、插入或缺失而不消除生物或免疫活性的指导。对于多核苷酸,变异体包含在5'和/或3'末端具有缺失(即截短)的多核苷酸;在参

考多核苷酸中一个或多个内部位点缺失和/或添加一个或多个核苷酸;和/或参考多核苷酸中一个或多个位点的一个或多个核苷酸的取代。如本文所用,“参考”多核苷酸包含通过本文公开的方法产生的核苷酸序列。变异多核苷酸还包括合成获得的多核苷酸,如例如通过使用定点突变诱发产生,但仍然包含基因调节元件活性的多核苷酸。一般来说,如通过在本文中其它地方描述的序列比对程序和参数所确定,本发明的特定多核苷酸或核酸分子或多肽的变异体将具有与所述特定多核苷酸/多肽至少约60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、91.5%、92%、92.5%、93%、93.5%、94%、94.5%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或更大的序列同一性。

[0106] 在一些实施方案中,可以使用在严格杂交条件下可以与编码本发明的分解代谢酶的核酸序列杂交的基因。术语“严格性”或“严格杂交条件”是指影响杂交物的稳定性的杂交条件,例如温度、盐浓度、pH值、甲酰胺浓度等等。这些条件凭经验优化,以使特异性结合最大化并将引物或探针对其标靶核酸序列的非特异性结合减至最低。如所用的所述术语包括提及在比其它序列更大可检测程度上(例如超过背景至少2倍),探针或引物将与其标靶序列杂交的条件。严格条件取决于序列且在不同情形下将为不同的。较长序列特别在较高温度下杂交。一般来说,严格条件被选择成在界定离子强度和pH值下比特定序列的热熔点(T_m)低约5°C。 T_m 为使50%互补标靶序列与完全匹配的探针或引物杂交的温度(在界定离子强度和pH值下)。通常,严格条件将为在pH 7.0至8.3下其中盐浓度小于约1.0M Na^+ 离子、通常约0.01至1.0M Na^+ 离子浓度(或其它盐)且短探针或引物(例如10至50个核苷酸)的温度为至少约30°C且长探针或引物(例如超过50个核苷酸)的温度为至少约60°C的条件。严格条件还可以通过添加例如甲酰胺的去稳定剂来实现。示例性低严格条件或“严格性降低的条件”包括在37°C下在30%甲酰胺、1M NaCl、1%SDS的缓冲溶液下杂交和在40°C下在2×SSC中洗涤。示例性高严格性条件包括在37°C下在50%甲酰胺、1M NaCl、1%SDS中杂交和在60°C下在0.1×SSC中洗涤。杂交程序为本领域中众所周知并由例如Ausubel等人,1998和Sambrook等人,2001描述。在一些实施方案中,严格条件为在含有1mM Na_2EDTA 、0.5–20%十二烷基硫酸钠(例如0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%)的0.25M Na_2HPO_4 缓冲液(pH 7.2)中在45°C下杂交,接着在含有0.1% (w/v) 十二烷基硫酸钠的5×SSC中在55°C至65°C下洗涤。

[0107] 各分解代谢酶的定义包括与本文中提及的特定分解代谢酶的核酸序列和/或多肽序列具有高相似性或同一性的序列。如本文所用,在两个核酸或多肽序列的背景下“序列同一性”或“同一性”包括提及两个序列中当在指定比较窗上为求最大对应而进行比对时相同的残基。当关于蛋白质使用序列同一性的百分比时,认识到不同一的残基位置常常差别在于保守氨基酸取代,其中氨基酸残基被具有类似化学性质(例如电荷或疏水性)的其它氨基酸残基取代,因此不改变分子的功能性。在序列不同之处在于保守取代的情况下,序列同一性百分比可以提高以校正取代的保守性。不同之处在于这类保守取代的序列称为具有“序列相似性”或“相似性”。进行此调整的方式为本领域的技术人员众所周知。通常此包括将保守取代评为部分而非完全错配,因此增加序列同一性百分比。因此,举例来说,在给与同一氨基酸1分并给与非保守取代零分的情况下,给与保守取代0与1之间的评分。例如根据Meyers和Miller,Computer Applic.Biol.Sci.,4:11–17 (1988)的算法,计算保守取代的评

分。

[0108] 本发明还包括本文描述的分解代谢酶的生物学活性片段。这些生物学活性片段可以包含至少10个、20个、50个、100个、150个、200个、250个、300个、350个、400个、450个或更多个氨基酸残基并保留与本文描述的分解代谢酶相关的一种或多种活性。这类片段可以通过缺失突变、通过本领域中常规和众所周知的重组技术或通过使用大量众所周知的蛋白水解酶中的任一种对相关分解代谢酶进行酶促消化来获得。本发明进一步包括编码上述变异酶和酶片段的核酸分子。

[0109] 在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量或防治有效量的至少一种分解代谢酶的组合物。如本文所用,术语“治疗有效量”是指任选地在不引起显著消极作用或不良副作用下一种或多种分解代谢酶治疗淀粉样变性病或者减少或预防损伤或损害所需的水平或量。“防治有效量”是指当分解代谢酶施用于易患和/或可能显现淀粉样变性病或与淀粉样变性病相关的病状的受试者时足够预防或降低与淀粉样变性病相关的将来疾病或病状的严重度的量。

[0110] 在一些实施方案中,代替施用编码本发明的分解代谢酶的多核苷酸序列或除此之外,所述方法包括直接向有需要的受试者施用包含有包含本发明的分解代谢酶的多肽或其生物学活性片段的组合物。

[0111] 在一些实施方案中,分解代谢酶靶向溶酶体内空间。在一些实施方案中,待施用的分解代谢酶包含一个或多个帮助将多肽分类至溶酶体的信号。在一些实施方案中,信号可以为溶酶体定位信号多肽、单糖(包括衍生物)、多糖或其组合。

[0112] 在一些实施方案中,信号为甘露糖-6磷酸。包含甘露糖-6磷酸的分解代谢酶可以借助于甘露糖-6磷酸受体靶向溶酶体。

[0113] 在一些实施方案中,信号不依赖于甘露糖-6磷酸。在一些实施方案中,信号为信号肽。在一些实施方案中,信号肽位于待施用的溶酶体内分解代谢酶的N端、C端或别处。在一些实施方案中,信号肽包括(但不限于)DXXLL型(SEQ ID NO:13)、[DE]XXXL[LI]型(SEQ ID NO:14)和YXXO型(SEQ ID NO:15)。参见Bonifacino等人,Signals for sorting of transmembrane proteins to endosomes and lysosomes,Annu.Rev.Biochem.72(2003) 395-447;和Brualke等人(Sorting of lysosomal proteins,Biochimica et Biophysica Acta 1793(2009) 605-614),每个以引用的方式整体并入。

[0114] 在一些实施方案中,信号肽属于DXXLL型,例如MPR300/CI-MPR(SFHDDSDEDLL,SEQ ID NO:16)、MPR46/CD-MPR(EESEERDDHLL,SEQ ID NO:17)、分拣蛋白(Sortilin)(GYHDDSDEDLL,SEQ ID NO:18)、SorLA/SORL1(ITGFSDDVPMV,SEQ ID NO:19)、GGA1(1)(ASVSLLDDELM,SEQ ID NO:20)、GGA1(2)(ASSGLDDL DLL,SEQ ID NO:21)、GGA2(VQNPSADRNLL,SEQ ID NO:22)和GGA3(NALSWLDEELL,SEQ ID NO:23)中鉴别的信号肽。

[0115] 在一些实施方案中,信号肽属于[DE]XXXL[LI]型,例如LIMP-II(DERAPLI,SEQ ID NO:24)、NPC1(TERERLL,SEQ ID NO:25)、黏脂蛋白-1(Mucolipin-1)(SETERLL,SEQ ID NO:26)、唾液酸转运蛋白(Sialin)(TDRTPLL,SEQ ID NO:27)、GLUT8(EETQPLL,SEQ ID NO:28)、不变链(Ii)(1)(DDQRDLI,SEQ ID NO:29)和不变链(Ii)(2)(NEQLPML,SEQ ID NO:30)中鉴别的信号肽。

[0116] 在一些实施方案中,信号肽属于YXXO型,例如LAMP-1(GYQTI,SEQ ID NO:31)、

LAMP-2A (GYEQF, SEQ ID NO:32)、LAMP-2B (GYQTL, SEQ ID NO:33)、LAMP-2C (GYQSV, SEQ ID NO:34)、CD63 (GYEVM, SEQ ID NO:35)、CD68 (AYQAL, SEQ ID NO:36)、内溶双体蛋白 (Endolyn) (NYHTL, SEQ ID NO:37)、DC-LAMP (GYQRI, SEQ ID NO:38)、胱氨酸病蛋白 (Cystinosin) (GYDQL, SEQ ID NO:39)、糖磷酸交换蛋白2 (GYKEI, SEQ ID NO:40) 和酸性磷酸酶 (GYRHV, SEQ ID NO:41) 中鉴别的信号肽。

[0117] 在一些实施方案中,分解代谢酶靶向后保持在细胞外部,即酶被修饰成在细胞外起作用。在一些实施方案中,待施用的分解代谢酶缺乏一个或多个将另外使多肽靶向溶酶体的信号。在一些实施方案中,分解代谢酶缺乏一个或多个甘露糖-6磷酸(即M6P)信号,因此杜绝分解代谢酶进入细胞中。在一些实施方案中,分解代谢酶被重组工程化成缺乏一个或多个甘露糖-6磷酸信号。不受任何理论限制,本领域中一般了解降低的M6P含量使重组酶对M6P受体的结合亲和力降低,并且减少其细胞吸收,因此使酶保持在细胞外部。

[0118] 用于减少例如分解代谢酶的重组蛋白质的M6P含量的方法为本领域中已知。参见例如美国专利No.8,354,105,其以引用的方式整体并入本文中。在一些实施方案中,重组分解代谢酶的甘露糖含量可以通过操纵细胞培养条件而减少,使得通过细胞产生的糖蛋白具有低甘露糖含量。如本文所用,术语“低甘露糖含量”是指其中组合物中少于约20%、少于约15%、少于约10%、少于约8%、少于约5%、少于约4%、少于约3%、少于约2%、少于约1%或这些前面范围任一范围之间的任何数值或甚至0%的酶具有超过4个甘露糖残基(即为M5或更大的物质)的分解代谢酶组合物。

[0119] 在一些实施方案中,本发明提供了一种包含至少两种分解代谢酶的组合物,其中所述组合物包含至少一种靶向细胞溶酶体的分解代谢酶和至少一种保持在细胞外部的分解代谢酶。在一些实施方案中,分解代谢酶选自保护性蛋白/组织蛋白酶A (PPCA)、神经氨酸酶1 (NEU1)、三肽基肽酶1 (TPP1)、组织蛋白酶B、组织蛋白酶D、组织蛋白酶E、组织蛋白酶K和组织蛋白酶L。在一示例性实施方案中,本发明提供了一种包含至少两种分解代谢酶的组合物,其中所述组合物包含靶向细胞溶酶体的PPCA分解代谢酶和保持在细胞外部的PPCA分解代谢酶。在一些实施方案中,以百分比计,组合物内溶酶体内分解代谢酶与细胞外分解代谢酶的比率为至少5%:95%。在其它实施方案中,以百分比计,组合物内溶酶体内分解代谢酶与细胞外分解代谢酶的比率为至少10%:90%、至少15%:85%、至少20%:80%、至少25%:75%、至少30%:70%、至少35%:65%、至少40%:60%、至少45%:55%、至少50%:50%、至少55%:45%、至少60%:40%、至少65%:35%、至少70%:30%、至少75%:25%、至少80%:20%、至少85%:15%、至少90%:10%或至少95%:5%。

[0120] 在一些实施方案中,本发明的方法包括向受试者施用包含治疗有效量的至少两种、三种或更多种分解代谢酶的组合物。在一些实施方案中,所述方法包括增加受试者中至少两种、三种或更多种分解代谢酶的表达、活性和/或浓度。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用包含表达盒的组合物,所述表达盒包含编码至少两种、三种或更多种分解代谢酶的一种或多种多核苷酸序列。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用包含编码至少两种、三种或更多种分解代谢酶的一种或多种多核苷酸序列的一种或多种表达盒。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的第一分解代谢酶和包含编码第二分解代谢酶的多核苷酸序列的表达盒。在一些实施方案中,两种或更多种分解代谢酶选自以下组成的组:保护性蛋白/组织蛋白酶A (PPCA)、神经氨酸酶1 (NEU1)、

三肽基肽酶1 (TPP1)、组织蛋白酶B、组织蛋白酶D、组织蛋白酶E、组织蛋白酶K和组织蛋白酶L。在一些实施方案中,至少两种分解代谢酶为PPCA和NEU1。

[0121] 在一些实施方案中,施用至少一种分解代谢酶用于防止淀粉样蛋白形成。在其它实施方案中,施用至少一种分解代谢酶用以降解已形成的淀粉样蛋白。在一些实施方案中,施用至少一种分解代谢酶用于防止一种或多种淀粉样低聚物形成。在一些实施方案中,施用至少一种分解代谢酶用于防止一种或多种淀粉样原纤维形成。在一些实施方案中,施用至少一种分解代谢酶用以在一种或多种淀粉样低聚物已形成后降解其。在一些实施方案中,施用至少一种分解代谢酶用以在一种或多种淀粉样原纤维已形成后降解其。

[0122] 在一些实施方案中,本文所提供的本发明的方法进一步包括施用包含至少一种分解代谢酶或其片段以及至少一种用于治疗或预防淀粉样变性病的额外药物的组合物(例如药物组合物)。

[0123] 在一些实施方案中,至少一种额外药物为类固醇。在一些实施方案中,类固醇为地塞米松、可的松(cortisone)、氢化可的松(hydrocortisone)、甲基泼尼松龙(methylprednisolone)、泼尼松龙(prednisolone)、强的松(prednisone)、去炎松(triamcinolone)或其任何组合。

[0124] 在一些实施方案中,至少一种额外药物为非类固醇药。在一些实施方案中,这类非类固醇药为双芬氯酸(diclofenac)、氟灭酸(flufenamic acid)、氟比洛芬(flurbiprofen)、二氟苯水杨酸(diflunisal)、德洛芬(detoprofen)、双芬氯酸、依托度酸(etodolac)、非诺洛芬(fenoprofen)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、酮洛芬(ketoprofen)、甲氯灭酸(meclofenamate)、甲灭酸(mefenamic acid)、美洛昔康(meloxicam)、萘丁美酮(nabumetone)、萘普生钠(naproxen sodium)、奥沙普嗪(oxaprozin)、吡罗昔康(piroxicam)、舒林酸(sulindac)、甲苯酰吡酸(tolmetin)、赛利考昔(celecoxib)、罗非考昔(rofecoxib)、阿斯匹林(aspirin)、胆碱水杨酸盐(choline salicylate)、双水杨酸酯(salsalte)以及水杨酸钠和水杨酸镁或其任何组合。

[0125] 在一些实施方案中,至少一种额外药物为化学治疗剂。在一些实施方案中,化学治疗剂选自自由以下组成的组:环磷酰胺(例如Cytosan、Neosar)和美法仑(例如Alkeran)。

[0126] 在一些实施方案中,当受试者具有炎症症状时,至少一种额外药物为消炎药。

[0127] 在一些实施方案中,当受试者具有感染症状时,至少一种额外药物为抗生素。在一些实施方案中,感染为慢性感染。在一些实施方案中,感染为微生物感染。

[0128] 在一些实施方案中,至少一种额外药物为碳酸酐酶(CA)(例如CA-I、CA-II、CA-III、CA-IV、CA-V、CA-VI和CA-VII)和/或可以增加受试者中碳酸酐酶活性的药剂。

[0129] 在一些实施方案中,至少一种额外药物为缓解疾病的抗风湿病药(DMARD)。在一些实施方案中,DMARD为环孢素(cyclosporine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、甲氨蝶呤(methotrexate)、来氟米特(leflunomide)、环磷酰胺、羟氯奎(hydroxychloroquine)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、D-青霉胺(D-penicillamine)、米诺环素(minocycline)、金或其任何组合。

[0130] 在一些实施方案中,至少一种额外药物为重组蛋白质。在一些实施方案中,重组蛋白质为ENBREL®(依那西普(etanercept),一种可溶性TNF受体)或REMICADE®(英利西单抗(infliximab),一种嵌合单克隆抗TNF抗体)。

[0131] 在一些实施方案中,一种或多种额外药物选自美法仑、地塞米松、硼替佐米、来那度胺、长春新碱、多柔比星、环磷酰胺和泊马度胺 (pomalidomide)。

[0132] 在一些实施方案中,本发明的方法进一步包括施用一种或多种酸化溶酶体的药物。如本文所用,酸化溶酶体的药物为能够降低靶细胞的溶酶体pH值的药物。因此,在一些实施方案中,本发明提供了一种治疗或预防受试者的淀粉样变性病的方法,其包括向所述受试者施用包含治疗有效量的至少一种分解代谢酶或其生物学活性片段的组合物,其中所述受试者还施用一种或多种酸化溶酶体的药物。如本文中所述,当进行组合疗法时,两种或更多种药物(例如分解代谢酶或其生物学活性片段和酸化溶酶体的药物)可以同时或以任何次序依序施用。

[0133] 在一些实施方案中,酸化溶酶体的药物选自酸性纳米粒子、儿茶酚胺、 β -肾上腺素能受体激动剂、腺苷受体激动剂、多巴胺受体激动剂、囊性纤维化跨膜传导调节因子 (CFTR) 的活化剂、环磷酸腺苷 (cAMP)、cAMP类似物和糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 的抑制剂。

[0134] 在一些实施方案中,酸化溶酶体的药物为酸性纳米粒子。已展示酸性纳米粒子定位至溶酶体并降低溶酶体pH值。参见Baltazar等人,2012, PLoS ONE 7 (12):e49635和Lee等人,2015, Cell Rep. 12 (9):1430-44,都以引用的方式整体并入本文中。在一些实施方案中,酸性纳米粒子为聚合物酸性纳米粒子。在一些实施方案中,聚合物酸性纳米粒子为聚(DL-丙交酯-共-乙交酯) (PLGA) 酸性纳米粒子。在一特定实施方案中,PLGA酸性纳米粒子包含PLGA Resomer RG 503H。在一些实施方案中,PLGA酸性纳米粒子包含PLGA Resomer RG 502H。在其它实施方案中,聚合物酸性纳米粒子为聚(DL-丙交酯) (PLA) 酸性纳米粒子。在一特定实施方案中,PLA酸性纳米粒子包含PLA Resomer R 203S。在一些实施方案中,酸性纳米粒子的酸值介于约0.5mg KOH/g至约8mg KOH/g之间。在一些实施方案中,酸性纳米粒子的酸值介于约1mg KOH/g至约6mg KOH/g之间。在一些实施方案中,酸性纳米粒子的酸值选自约1mg KOH/g、约2mg KOH/g、约3mg KOH/g、约4mg KOH/g、约5mg KOH/g或约6mg KOH/g。在一特定实施方案中,酸性纳米粒子的酸值为约3mg KOH/g。在一些实施方案中,纳米粒子尺寸为约50nm至约800nm。在一些实施方案中,纳米粒子尺寸为约100nm至约600nm。在一特定实施方案中,纳米粒子尺寸为约350nm至约550nm。在另一特定实施方案中,纳米粒子尺寸为约375nm至约400nm。在一示例性实施方案中,酸性纳米粒子为球状。在一些实施方案中,纳米粒子靶向脑中的特定输送过程,增强穿过血脑屏障 (BBB) 的药物输送。在一些实施方案中,这类输送过程包括(但不限于): (1) 纳米粒子打开内皮细胞之间的TJ或诱发局部毒效应,引起BBB局部透化,从而使呈游离态或与纳米粒子结合的药物能够穿透; (2) 纳米粒子通过转胞吞作用通过内皮细胞; (3) 纳米粒子通过胞吞作用输送穿过内皮细胞,其中内含物释放至细胞质中并接着在内皮腔侧中进行胞吞; 和 (4) 若干机制的组合。在一些实施方案中,纳米粒子所靶向的受体为转铁蛋白和低密度脂蛋白受体。在一些实施方案中,靶向可以通过肽、蛋白质或抗体实现,所述肽、蛋白质或抗体可以物理和/或化学固定在纳米粒子上。在一些实施方案中,纳米粒子用一种或多种载脂蛋白,例如载脂蛋白AII、B、CII、E和/或J涂布(参见Kreuter等人(2002, DOI:10.1080/10611860290031877))。对于更多的纳米粒子介导的脑部药物传递组合物和方法,参见Saraiva等人(Journal of Controlled Release, 2016, 235:34-37)。本文中提及的每个参考文献以引用的方式整体并入。

[0135] 在一些实施方案中,酸化溶酶体的药物为儿茶酚胺。儿茶酚胺已展示降低溶酶体

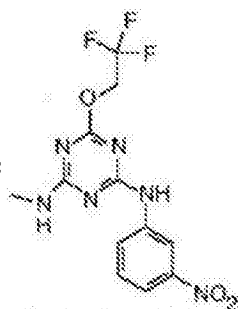
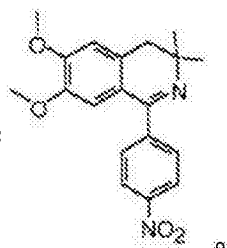
pH值。参见Liu等人,2008,Invest Ophthalmol Vis Sci.49(2):772-780,其以引用的方式整体并入本文中。在一些实施方案中,儿茶酚胺选自肾上腺素、变肾上腺素、脱氧肾上腺素、去甲肾上腺素、去甲变肾上腺素、章鱼胺或降肾上腺素、多巴胺和多巴。在示例性实施方案中,儿茶酚胺选自肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺。

[0136] 在一些实施方案中,酸化溶酶体的药物为 β -肾上腺素能受体激动剂。 β -肾上腺素能受体激动剂已展示降低溶酶体pH值。参见Liu等人,2008,Invest Ophthalmol Vis Sci.49(2):772-780。 β -肾上腺素能受体激动剂的实例可以见于美国专利公布No.2012/0329879,所述专利公布以引用的方式整体并入本文中。在一些实施方案中, β -肾上腺素能受体激动剂选自异丙基肾上腺素、间羟异丙肾上腺素、福莫特罗(formoterol)、沙美特罗(salmeterol)、沙丁胺醇(salbutamol)、舒喘宁(albuterol)、特布他林(terbutaline)、非诺特罗(fenoterol)和维兰特罗(vilanterol)。在一示例性实施方案中, β -肾上腺素能受体激动剂为异丙基肾上腺素。

[0137] 在一些实施方案中,酸化溶酶体的药物为腺苷受体激动剂。腺苷受体激动剂已展示降低溶酶体pH值。参见Liu等人,2008,Invest Ophthalmol Vis Sci.49(2):772-780。在一示例性实施方案中,腺苷受体激动剂为非特异性腺苷受体激动剂或 A_{2A} 腺苷受体激动剂。 A_{2A} 腺苷受体激动剂的实例可以见于美国专利公布No.2012/0130481,所述专利公布以引用的方式整体并入本文中。在一些实施方案中,腺苷受体激动剂选自5'-N-乙基甲酰胺基腺苷(NECA)、CGS21680、2-苯基氨基腺苷、2-[对(2-羧基乙基)苯基]氨基-5'-N-乙基甲酰胺基腺苷、SRA-082、5'-N-环丙基甲酰胺基腺苷、5'-N-甲基甲酰胺基腺苷和PD-125944。

[0138] 在一些实施方案中,酸化溶酶体的药物为多巴胺受体激动剂。多巴胺受体激动剂已展示降低溶酶体pH值。参见Guha等人,2014,Adv Exp Med Biol.801:105-111,其以引用的方式整体并入本文中。在一些实施方案中,多巴胺受体激动剂选自A68930、A77636、A86929、SKF81297、SKF82958、SKF38393、SKF89145、SKF89626、二氢西丁(dihydrexidine)、二纳索林(dinapsoline)、二诺西林(dinoxylene)、多恩斯林(doxanthrine)、非诺多泮(fenoldopam)、6-Br-APB、斯替复里啉(stepholidine)、CY-208243、7,8-二羟基-5-苯基-8-氢苯并[h]异喹啉、卡麦角林(cabergoline)和培高利特(pergolide)。在一示例性实施方案中,多巴胺受体激动剂选自A68930、A77636和SKF81297。在另一示例性实施方案中,多巴胺受体激动剂为SKF81297,又称6-氯-1-苯基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂-7,8-二醇。

[0139] 在一些实施方案中,酸化溶酶体的药物为囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR)的活化剂。CFTR的活化剂已展示降低溶酶体pH值。参见Liu等人,2012,Am J Physiol Cell Physiol 303:C160-9,其以引用的方式整体并入本文中。在一些实施方案中,CFTR活化剂选自CFTR_{Act}01至CFTR_{Act}17。参见Ma等人,J Biol Chem 277:37235-37241。在一示例性实施方案中,CFTR活化剂选自CFTR_{Act}11和CFTR_{Act}16,具有以下结构:

[0140] CFTR_{Act11}:[0141] CFTR_{Act16}:

[0142] 在一些实施方案中,CFTR活化剂与福司柯林 (forskolin) 共同施用。

[0143] 在一些实施方案中,酸化溶酶体的药物为cAMP或cAMP类似物。cAMP和/或cAMP类似物已展示降低溶酶体pH值。参见Liu等人,2008,Invest Ophthalmol Vis Sci.49(2):772-780。举例来说,可以穿透细胞的类似物氯苯基硫基-cAMP (cpt-cAMP) 和8-溴-cAMP能够降低细胞中溶酶体pH值。在一些实施方案中,cAMP和/或cAMP类似物可以呈包含3-异丁基-1-甲基黄嘌呤 (IBMX) 和福司柯林的混合液施用。举例来说,在一个实施方案中,可以施用包含IBMX、福司柯林和cpt-cAMP的混合液以酸化溶酶体。在一些实施方案中,cAMP类似物选自9-pCPT-2-O-Me-cAMP、Rp-cAMPS、8-Cl-cAMP、二丁酰基cAMP、pCPT-cAMP、N6-单丁酰基腺苷3',5'-环状单磷酸和PDE抑制剂。

[0144] 在一些实施方案中,酸化溶酶体的药物为糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 的抑制剂。GSK-3抑制剂已展示有效降低溶酶体pH值。参见Avrahami等人,2013,Commun Integr Biol 6(5):e25179,其以引用的方式整体并入本文中。举例来说,竞争性GSK-3抑制剂L803-mts已展示通过抑制用以削弱溶酶体酸化的GSK-3活性,促进溶酶体酸化。因此,在一个实施方案中,GSK-3的抑制剂为可以穿透细胞的肽L803-mts (SEQ ID NO:72)。合适GSK-3抑制剂可以见于美国专利公布No.2013/0303441和2015/0004255中,所述专利公布以引用的方式整体并入本文中。在一些实施方案中,GSK-3抑制剂选自2',3'-O-(6-溴靛红-3'-丙酮肟)-TDZD-8 (4-苯甲基-2-甲基-1,2,4-噻二唑烷-3,5-二酮)、SB216763 (3-(2,4-二氯苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)、NP-103、2-硫基 (3-碘苯甲基)-5-(1-吡啶基)-[1,3,4]-噁二唑、L803、L803-mts和GF-109203X (2-[1-(3-二甲氨基丙基)吡啶-3-基]-3-(吡啶-3-基)顺丁烯二酰亚胺) 和其药学上可接受的盐和混合物。

[0145] 在一些实施方案中,本发明的方法进一步包括施用一种或多种促进自体吞噬的药物。如本文所用,促进自体吞噬的药物可以促进传递细胞质组分至溶酶体的细胞内降解系统。因此,在一些实施方案中,本发明提供了一种治疗或预防受试者的淀粉样变性病的方法,其包括向所述受试者施用包含治疗有效量的至少一种分解代谢酶或其生物学活性片段的组合物,和一种或多种促进自体吞噬的药物。在一些实施方案中,本发明提供了一种治疗或预防受试者的淀粉样变性病的方法,其包括向所述受试者施用包含治疗有效量的至少一种分解代谢酶或其生物学活性片段的组合物,其中所述受试者还施用一种或多种酸化溶酶

体和/或核内体的药物和一种或多种促进自体吞噬的药物。在一些实施方案中,酸化溶酶体和/或核内体的药物和促进自体吞噬的药物可以为相同药物或不同药物。如本文中所述,当进行组合疗法时,药物(例如分解代谢酶或其生物学活性片段、酸化溶酶体和/或核内体的药物和/或促进自体吞噬的药物)可以同时或以任何次序依序施用。不希望受任何特定理论束缚,治疗性分解代谢酶或其生物学活性片段与能够引起溶酶体和/或核内体酸化的药剂和/或可以促进自体吞噬的药剂一起治疗能够降低pH值至酶蛋白水解的最佳条件,并改善溶酶体蛋白水解能力。

[0146] 在一些实施方案中,自体吞噬促进试剂包括(但不限于)直接或间接促进自体吞噬的试剂,例如TFEB活化剂、PPAR激动剂、PGC-1 α 活化剂、LSD1抑制剂、mTOR抑制剂、GSK3抑制剂等。

[0147] 在一些实施方案中,药物通过活化转录因子EB (TFEB) 通路促进自体吞噬。TFEB为溶酶体生物合成的主基因。其编码协调溶酶体水解酶、膜蛋白和参与自体吞噬的基因的表达的转录因子。培养细胞中的TFEB过度表达诱发溶酶体生物合成并增加复杂分子的降解。TFEB通过PGC-1 α 活化并促进htt聚集和神经毒性的减少。

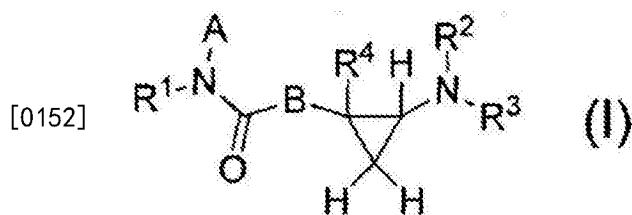
[0148] 在一些实施方案中,通过活化TFEB通路促进自体吞噬的药物为TFEB活化剂。在一些实施方案中,这类TFEB活化剂包括(但不限于)C1 (Song等人,2016, Autophagy, 12 (8) : 1372-1389) 和2-羟丙基- β -环糊精 (Kilpatrick等人,2015, PLOS ONE DOI:10.1371/journal.pone.0120819)。本文中提及的每个参考文献以引用的方式整体并入。

[0149] 在一些实施方案中,通过活化TFEB通路促进自体吞噬的药物为可以活化过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1- α (PGC-1 α) 的药剂。在一些实施方案中,PGC-1 α 的这类活化剂包括(但不限于)吡咯并喹啉醌、白藜芦醇、R- α -硫辛酸 (ALA)、ALA/乙酰基-L-肉毒碱 (ALC)、类黄酮、异黄酮和衍生物(例如栎皮酮、黄豆苷原、染料木素、鸡豆黄素A和芒柄花黄素)。参见Das和Sharma 2015 (CNS&Neurological Disorders-Drug Targets,2015,14, 1024-1030.)。本文中提及的每个参考文献以引用的方式整体并入。

[0150] 在一些实施方案中,药物通过活化过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1- α (PGC-1 α) 和/或叉头盒O3 (FOXO3) 促进自体吞噬。PGC-1 α 为线粒体生物合成的主调节因子。PGC-1 α 与核受体PPAR- γ 相互作用,这允许此蛋白质与多个转录因子相互作用。此蛋白质可以与cAMP反应元件结合蛋白 (CREB) 和核呼吸因子 (NRF) 相互作用并调节其活性。其提供外部生理刺激与线粒体生物合成的调节之间的直接联系,并且为调节肌纤维类型确定的主要因子。FOXO3为一种在PI3K信号传导通路中可以被例如Akt/PKB的蛋白质抑制并在磷酸化后从核中移位的转录因子。

[0151] 在一些实施方案中,通过PGC-1 α 和/或FOXO3活化促进自体吞噬的药物为赖氨酸(K) 特异性去甲基化酶1A (LSD1) 的抑制剂。LSD1为黄素依赖性单胺氧化酶,其可以将单甲基化和双甲基化赖氨酸去甲基。LSD1在胚胎形成和组织特异性分化中起关键作用。在一些实施方案中,这类LSD1抑制剂包括(但不限于)1-(4-甲基-1-哌嗪基)-2-[[(1R*,2S*)-2-[4-苯基甲氧基] 苯基] 环丙基] 氨基] 乙酮二盐酸盐 (RN-1; Cui等人,2015, Blood 2015 126: 386-396)、CBB1001-1009 (Wang等人,2011, Cancer Res. 2011年12月1日; 71 (23) : 7238-7249.)、TCP、巴吉林 (Pargyline)、CGC-11047和纳莫隆 (Namolone) (Pieroni等人,2015, European Journal of Medicinal Chemistry 92 (2015) 377e386)、苯乙肼类似物

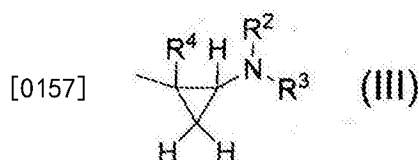
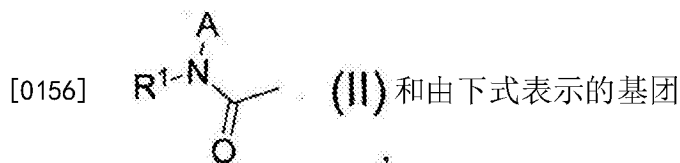
(Prusevich等人, ACS Chem. Biol. 2014, 9, 1284-1293) 和以引用的方式整体并入本文中的 W02015156417 中描述的 LSD1 抑制剂。在一些实施方案中, 使用一种或多种 LSD1 抑制剂。在一些实施方案中, 使用 W02015156417 中描述的 RN-1 与 LSD1 抑制剂两者。W02015156417 描述由下式表示的 LSD1 抑制剂:



[0153] 其中, A 为任选取代的杂环基或任选取代的烃基; B 为选自以下的环:

[0154] (1) 任选地与任选取代的 5 元或 6 元环稠合的 5 元或 6 元芳香族杂环, 和

[0155] (2) 与任选取代的 5 元或 6 元环稠合的苯环, 其中由 B 表示的环任选取代, 并通过其中一个原子在中间的两个相邻碳原子结合于由下式表示的基团



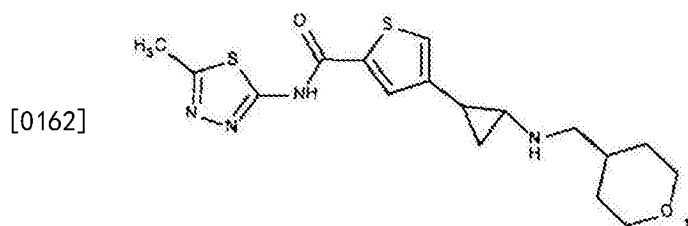
[0158] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各独立地为氢原子、任选取代的烃基或任选取代的杂环基;

[0159] A 和 R^1 任选地互相键结, 连同相邻氮原子一起形成任选取代的环状基团; 且

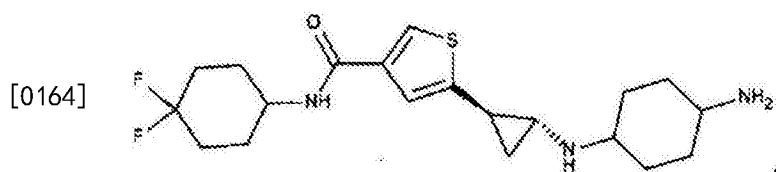
[0160] R^2 和 R^3 任选地互相键结, 连同相邻氮原子一起形成任选取代的环状基团, 或其盐。

这类 LSD1 抑制剂更具特异性, 副作用更小, 且血脑屏障穿透优良。

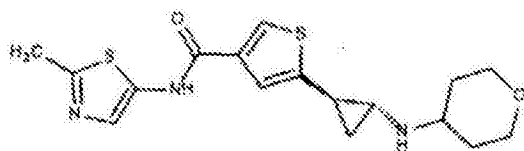
[0161] 在一些实施方案中, LSD1 抑制剂选自以下化合物 (化合物 1-30) 和盐、立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、溶剂合物、代谢物、酯和其混合物组成的组:



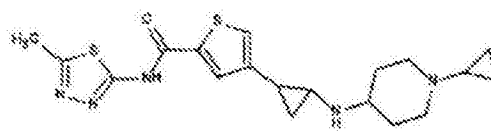
[0163] 化合物 1



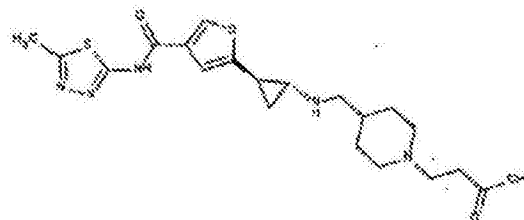
[0165] 化合物 2 (环丙烷: (1R, 2R) 环己烷: 顺式或反式)



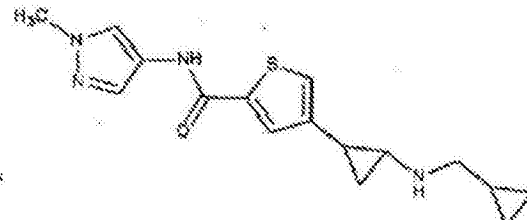
化合物 3



化合物 4

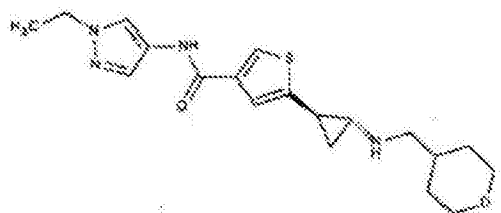


化合物 5

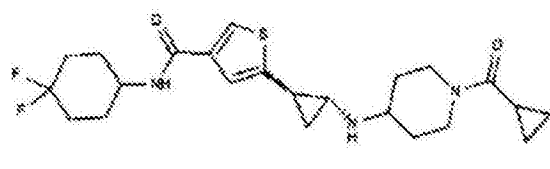


化合物 6

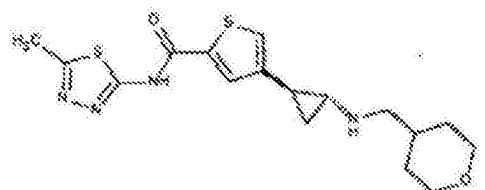
[0166]



化合物 7



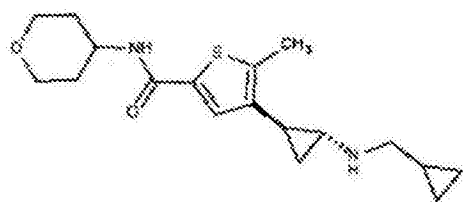
化合物 8



化合物 9



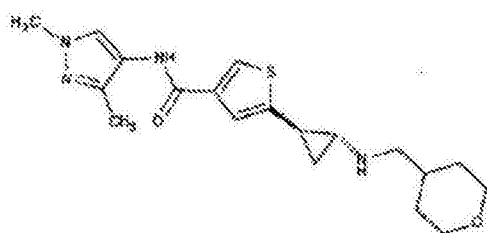
化合物 10



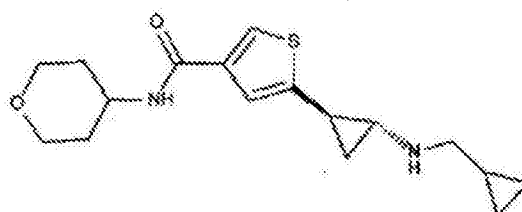
化合物 11



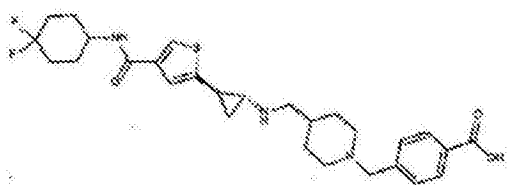
化合物 12



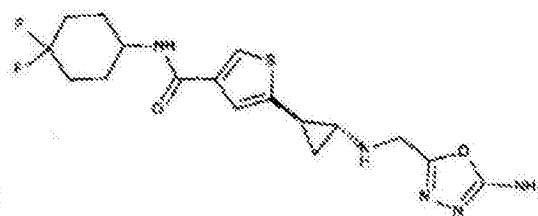
化合物 13



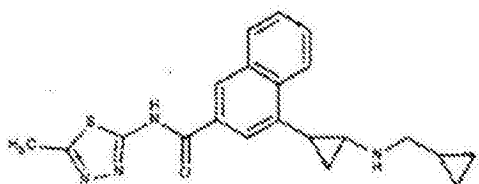
化合物 14



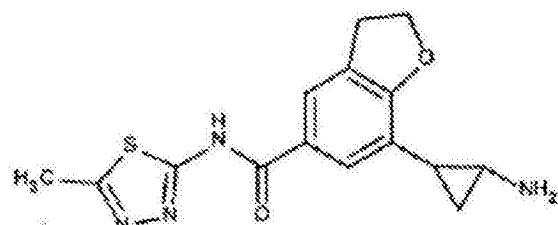
化合物 15



化合物 16

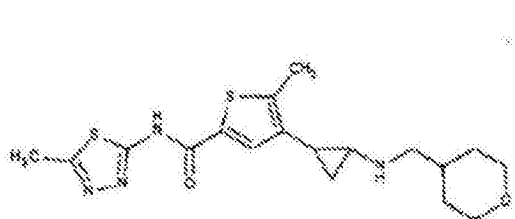


化合物 17

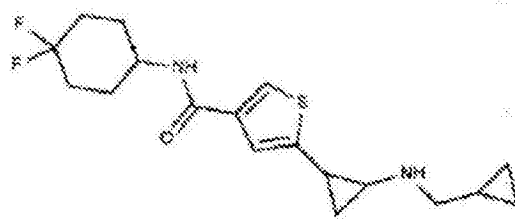


化合物 18

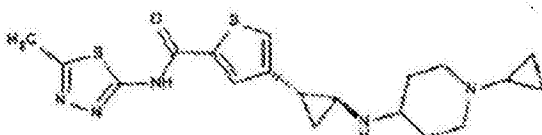
[0167]



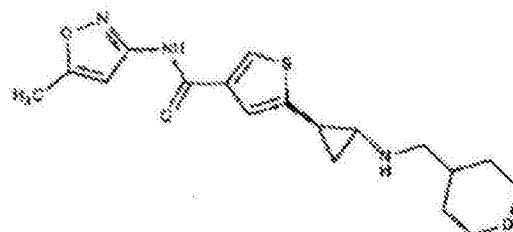
化合物 19



化合物 20

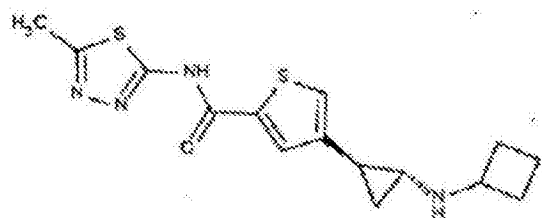


化合物 21

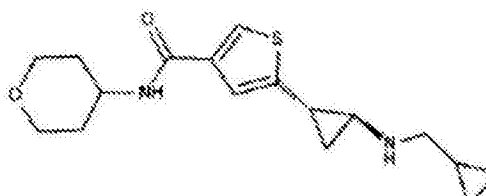


化合物 22

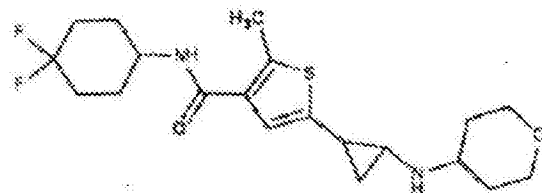
[0168]



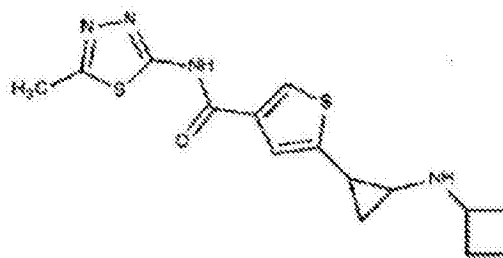
化合物 23



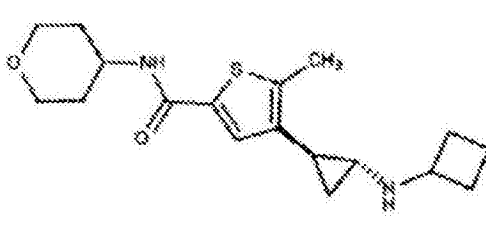
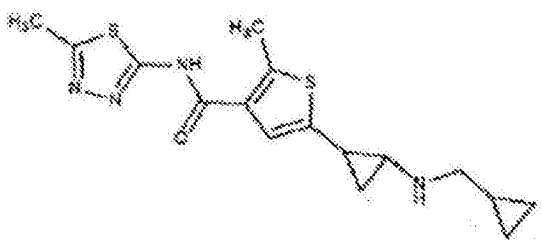
化合物 24

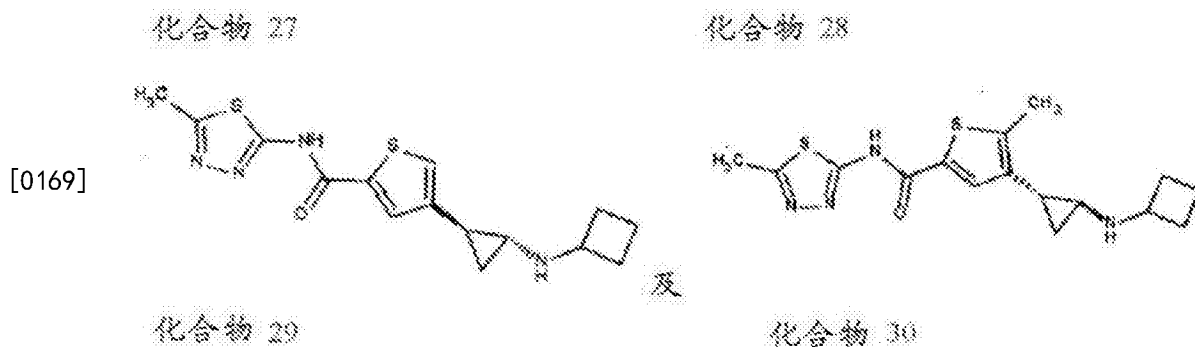


化合物 25



化合物 26





[0170] 在一个实施方案中,待与本发明的分解代谢酶或其生物学活性片段共同施用的 LSD1 抑制剂为化合物 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30 或其任何混合物。

[0171] 在一些实施方案中,药物能够改变 PGC-1 α 的调节剂或共激活剂的活性。PGC-1 α 的这类调节剂或共激活剂包括(但不限于)帕金相互作用底物(PARIS)、长寿基因 1(Sirtuin 1, SIRT1)、5'AMP 活化蛋白激酶(AMPK)、氨基酸合成蛋白 5 的总控制(GCN5)、核呼吸因子 1,2(NRF-1, 2)、糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β)、过氧化物酶体增殖物激活受体- α , β / δ , γ (PPAR- α , β / δ , γ)、p38 有丝分裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)、雌激素相关受体(ERR)、肌细胞增强因子-2(MEF2)和甲状腺激素受体(TR),参见 Das 和 Sharma (CNS&Neurological Disorders-Drug Targets, 2015, 14, 1024-1030)。本文中提及的每个参考文献以引用的方式整体并入。

[0172] 在一些实施方案中,促进自体吞噬的药物为过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)激动剂。PPAR 为充当调节基因表达的转录因子的核受体蛋白。其在细胞分化、发育和代谢的调节和肿瘤生成中为关键的。

[0173] 在一些实施方案中,PPAR 选自 PPAR α 、PPAR β / δ 和 PPAR γ 。在一些实施方案中,PPAR 激动剂为 PPAR α 激动剂,包括(但不限于)两性羧酸(例如安妥明(clofibrate)、吉非罗齐(gemfibrozil)、环丙贝特(ciprofibrate)、苯扎贝特(bezafibrate)和非诺贝特(fenofibrate))、贝特(fibrate)、乌多贝特(ureidofibrate)、氧基苯甲基甘氨酸(oxybenzylglycine)、三唑酮(triazolone)、含有 2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(三唑酮)核心的激动剂(例如 LY518674)、BMS-687453、Wy-14643、GW2331、GW 95798、LY518674 和 GW590735。

[0174] 在一些实施方案中,PPAR 激动剂为 PPAR β / δ 激动剂,包括(但不限于)GW501516 (Brunmair 等人;Diabetologia. 49 (11):2713-22)、L-165041、化合物 7 (Burdick 等人,Cell Signal 2006, 18 (1), 9-20.)、噻唑、双芳基取代的噻唑、非 TZD 化合物(例如 L-165041)、L-165041、化合物 7 (Burdick 等人,Cell Signal 2006, 18 (1), 9-20)、38c (Johnson 等人,J Steroid Biochem Mol Biol 1997, 63 (1-3), 1-8) 和噻唑。本文中提及的每个参考文献以引用的方式整体并入。

[0175] 在一些实施方案中,PPAR 激动剂为 PPAR γ 激动剂,包括(但不限于)噻唑烷二酮(TZD 或格列酮(glitazone))、格列扎(glitazar)、二氢茛酮、NSAID、二氢肉桂酸酯、 β -羧乙基若丹明以及 Corona 和 Duchon, 2016 (Free Radical Biology and Medicine, 2016 年 6 月 23 日在线公开)中描述的 PPAR γ 激动剂。在一些实施方案中,PPAR γ 激动剂为内源性或天然激动剂。在一些实施方案中,PPAR γ 激动剂为合成激动剂。在一些实施方案中,PPAR γ 激动剂

选自由以下组成的组：类廿烷酸前列腺素-A1、环戊烯酮前列腺素15-脱氧- $\Delta^{12,14}$ -前列腺素J2 (15D-PGJ2)、不饱和脂肪酸(例如亚油酸和二十二碳六烯酸)、硝基烯(例如硝酸化油酸和亚油酸)、氧化磷脂(例如十六烷基壬二酰磷脂酰胆碱和溶血磷脂酸)、非类固醇消炎药(例如氟灭酸(flufenamic acid)、布洛芬(ibuprofen)、非诺洛芬(fenoprofen)和吲哚美辛(indomethacin))、匹格列酮(pioglitazone)、GW0072、环格列酮(ciglitazone)、曲格列酮(troglitazone)、罗西格列酮(rosiglitazone)、异格列酮(isoglitazone)、NC-2100 (Loiodice等人,Curr.Top.Med.Chem.2011,11(7):819-39)、SB-236636、替格列扎(tesaglitazar)、法格列扎(farglitazar)、GW1929、化合物14c(Haigh等人,Bioorg Med Chem 1999,7(5):821-30)、SP1818、罗格列扎(ragaglitazar)、美塔达森(metaglidasen)、巴格列酮(balaglitazone)和INT131。本文中提及的每个参考文献以引用的方式整体并入。

[0176] 在一些实施方案中,PPAR激动剂结合于PPAR α 、PPAR β/δ 和PPAR γ ,例如苯扎贝特(bezafibrate)、LY465608、因格列扎(indeglitazar)、TIPP-204、GW693085、TIPP-401和TIPP-703。在一些实施方案中,PPAR激动剂结合于PPAR α 和PPAR γ ,例如法格列扎(farglitazar)、莫格列扎(muraglitazar)、替格列扎(tesaglitazar)、GW409544、阿格列扎(aleglitazar)、MK-767、TAK-559、化合物18(Kojo等人,J.Pharmacol Sci 2003,93(3),347-55)、化合物68、70、72、76(Felts等人,J Med Chem2008,51(16),4911-9.)、美塔达森和S-2/S-4(Suh等人,J Med Chem2008,51(20),6318-33)。在一些实施方案中,PPAR激动剂结合于PPAR β 和PPAR γ ,例如化合物23(Martin等人,J Med Chem 2009,52(21),6835-50)。更多PPAR激动剂描述于Nevin等人,2011(Current Medicinal Chemistry,2011,18,5598-5623)。本文中提及的每个参考文献以引用的方式整体并入。

[0177] 在一些实施方案中,促进自体吞噬的药物为雷帕霉素机制性标靶(mTOR)的抑制剂。mTOR为一种属于磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)相关激酶(PIKK)家族的丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶,参见Maiese等人(Br J Clin Pharmacol,82(5):1245-1266),其以引用的方式整体并入本文中。mTOR整合来自上游通路的输入,包括胰岛素、生长因子(例如IGF-1和IGF-2)和氨基酸,并且也感测细胞养分、氧和能量水平。在一些实施方案中,mTOR抑制剂包括(但不限于)mTOR抗体、雷帕霉素和其类似物(例如坦西莫司(temsirolimus)(CCI-779)、依维莫司(everolimus)(RAD001)、雷达莫司(ridaforolimus)(AP-23573)、西罗莫司(sirolimus)、德佛莫司(deforolimus))、姜黄素(curcumin)(Zhang等人,2016,Oncotarget)、姜黄素类似物(Song等人2016,Autophagy,12(8):1372-1389)、ATP竞争性mTOR激酶抑制剂、mTOR/PI3K双重抑制剂(达克托利(dactolisib)、BGT226、SF1126、PKI-587等)、德皮特(deptor)(Maiese,Neural Regeneration Research.2016;11(3):372-385.)和mTORC1/mTORC2双重抑制剂(TORCdi,例如萨帕尼斯(sapanisertib)(又名INK128)、AZD8055和AZD2014)。本文中提及的每个参考文献以引用的方式整体并入。

[0178] 在一些实施方案中,促进自体吞噬的药物为糖原合成酶激酶-3(GSK3)的抑制剂。GSK3为一种介导磷酸酯分子添加至丝氨酸和苏氨酸氨基酸残基上的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。在一些实施方案中,GSK3抑制剂为ATP竞争性的。在一些实施方案中,GSK3抑制剂为非ATP竞争性的。在一些实施方案中,GSK3抑制剂包括(但不限于)GSK3抗体、金属阳离子(例如铍、铜、锂、汞和钨)、来源于海洋生物的药物(例如6-BIO、二溴坎萨林(dibromocantharelline)、海曼辛(hymenialdesine)、靛玉红(indirubin)、美迪宁

(meridianin)、曼扎明 (manzamine) A、帕利林 (palinurine)、曲卡汀 (tricantine))、氨基嘧啶 (例如CT98014、CT98023、CT99021和TWS119)、氯胺酮 (ketamine)、芳基吡啶顺丁烯二酰亚胺 (例如SB-216763和SB-41528)、噻唑 (例如AR-A014418和AZD-1080)、保罗酮 (pauillone) (例如阿特保罗酮 (Alsterpauillone)、卡保罗酮 (Cazpauillone)、肯保罗酮 (Kenpauillone))、噻二唑烷二酮 (例如TDZD-8、NP00111、NP031115和替德格斯 (tideglusib))、卤基甲基酮 (例如HMK-32)、某些肽 (L803-mts)、SB415286、SB216763和CT99021 (Stretton等人, 2015, Biochem. J. (2015) 470, 207-221; Marchand等人, 2015, The Journal of Biological Chemistry, 290 (9): 5592-5605)。本文中提及的每个参考文献以引用的方式整体并入。

[0179] 在一些实施方案中, 本发明的方法进一步包括施用一种或多种调节溶酶体的药物。在一些实施方案中, 调节溶酶体的药物能够降低Rab5a (早期核内体的标记物) 的水平。因此, 在一些实施方案中, 本发明提供了一种治疗或预防受试者的淀粉样变性病的方法, 其包括向所述受试者施用包含治疗有效量的至少一种分解代谢酶或其生物学活性片段的组合, 其中所述受试者还施用一种或多种调节溶酶体的药物。如本文中所述, 当进行组合疗法时, 两种或更多种药物 (例如分解代谢酶或其生物学活性片段和调节溶酶体的药物) 可以同时或以任何次序依序施用。

[0180] 在一些实施方案中, 调节溶酶体的药物为Z-苯丙氨酰基-丙氨酰基-重氮甲基酮 (PADK) 或PADK类似物或其药学上可接受的盐或酯。在一些实施方案中, PADK类似物选自Z-L-苯丙氨酰基-D-丙氨酰基-重氮甲基酮 (PdADK)、Z-D-苯丙氨酰基-L-丙氨酰基-重氮甲基酮 (dPADK) 和Z-D-苯丙氨酰基-D-丙氨酰基-重氮甲基酮 (dPdADK)。在一些实施方案中, 调节溶酶体的药物为Z-苯丙氨酰基-苯丙氨酰基-重氮甲基酮 (PPDK) 或PPDK类似物或其药学上可接受的盐或酯。合适溶酶体调节剂的示例性清单可以见于以引用的方式整体并入本文中的美国专利公布No. 2016/0136229。

[0181] 在一些实施方案中, 当进行组合疗法时, 两种或更多种药物可以同时或以任何次序依序施用。在一些实施方案中, 当至少两种药物依序施用时, 两次施用之间的持续时间可以为约1分钟、5分钟、10分钟、20分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、2天、3天、1周、2周、3周、1个月、2个月、3个月或更长时间。

[0182] 在一些实施方案中, 本发明的方法进一步包含对受试者进行的手术。在一些实施方案中, 手术为干细胞移植和/或器官移植。在一些实施方案中, 干细胞移植为自体同源 (例如来源于受试者的干细胞)。

[0183] 在一些实施方案中, 所述方法进一步包括向受试者提供支持疗法。在一些实施方案中, 当受试者的心脏或肾受影响时, 所述方法包括服用利尿剂 (水排泄丸剂)、限制饮食中的盐量和/或穿弹性袜和抬高其腿以帮助减轻肿胀量。在一些实施方案中, 当涉及胃肠道时, 饮食改变和某些药物治疗可以尝试帮助腹泻和胃胀的症状。

[0184] 本发明的药物组合物可以通过本领域中已知的任何合适方法施用于患者。在一些实施方案中, 本发明组合物的施用可以经口、肠胃外、皮下、静脉内、肌肉内、腹膜内、通过鼻内滴注、通过植入、通过腔内或膀胱内滴注、眼内、动脉内、损害内、经皮、气溶胶 (例如吸入) 或通过施加至粘膜来进行。

[0185] 在一些实施方案中, 本发明的药物组合物进一步包含药学上可接受的载体。当术语“药学上可接受”用以指医药载体或赋形剂时, 其意味着载体或赋形剂满足毒物学和制造

测试的所需标准,或其包括在美国食品与药物管理局(the U.S.Food and Drug administration)制定的非活性成分指南(Inactive Ingredient Guide)上。

[0186] 意图经口使用的组合物可以呈固体或流体单位剂型制备。流体单位剂型可以根据本领域中已知的用于制造药物组合物的程序制备,且这类组合物可以含有一种或多种选自由甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂组成的组的试剂,以提供医药学上美观和适可的制剂。酞剂通过使用水醇性(例如乙醇)媒介物与合适甜味剂(例如糖和糖精)连同芳香调味剂一起来制备。悬浮液可以用水性媒介物,借助于例如阿拉伯胶、黄蓍胶、甲基纤维素等悬浮剂制备。

[0187] 例如片剂的固体制剂含有活性成分与适于制造片剂的药学上可接受的无毒赋形剂混合。这些赋形剂可以为例如惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;粒化剂和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;结合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;和润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石和其它常规成分,例如磷酸二钙、硅酸镁铝、硫酸钙、淀粉、乳糖、甲基纤维素和功能类似的物质。片剂可以无包衣或可以通过已知的技术包覆包衣以延迟在肠胃道中崩解和吸收,从而提供更长时间的持续作用。举例来说,可以采用时间延迟物质,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0188] 用于经口使用的制剂还可以呈其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合的硬明胶胶囊形式或呈其中活性成分与水或油介质(例如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合的软明胶胶囊形式存在。软明胶胶囊通过机械囊封化合物与可接受的植物油、轻质液状石蜡或其它惰性油的浆液制备。

[0189] 水性悬浮液含有活性物质与适于制造水性悬浮液的赋形剂的混合物。这类赋形剂为悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪胶和阿拉伯胶;分散剂或润湿剂可以为天然存在的磷脂,例如卵磷脂,或环氧烷与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物,例如十七亚乙基氧基十六醇,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物,例如聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水性悬浮液还可以含有一种或多种防腐剂,例如苯甲酸乙酯或苯甲酸正丙基-对羟基酯、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂或一种或多种甜味剂(例如蔗糖或糖精)。

[0190] 油性悬浮液可以通过使活性成分悬浮在例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油的植物油或例如液体石蜡的矿物油中来配制。油性悬浮液可以含有增稠剂,例如蜂蜡、固体石蜡或鲸蜡醇。可以添加例如以上阐述的甜味剂的甜味剂和调味剂,以提供适可的口服制剂。这些组合物可以通过添加例如抗坏血酸的抗氧化剂来保存。

[0191] 适于通过添加水制备水性悬浮液的可分散性粉剂和颗粒提供活性成分与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂的混合物。合适分散剂或润湿剂和悬浮剂通过上文提及的那些试剂例示。还可以存在其它赋形剂,例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0192] 本发明的药物组合物还可以呈水包油乳液形式。油相可以为植物油,例如橄榄油或花生油,或矿物油,例如液体石蜡或这些的混合物。合适乳化剂可以为天然存在的胶,例如阿拉伯胶或黄芪胶;天然存在的磷脂,例如大豆、卵磷脂;以及衍生自脂肪酸和己糖醇、酸酐的酯或偏酯,例如脱水山梨糖醇单油酸酯;以及所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚

氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。乳液还可以含有甜味剂和调味剂。

[0193] 药物组合物可以呈无菌可注射的水性或油性悬浮液形式。此悬浮液可以根据已知的技术使用上文已提及的那些合适分散剂或润湿剂和悬浮剂配制。无菌可注射制剂还可以为于无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如于1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的媒介物和溶剂中,可以采用水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等张氯化钠溶液。此外,无菌不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。为此,可以采用任何温和的非挥发性油,包括合成单酸甘油酯或二酸甘油酯。此外,例如油酸的脂肪酸用于注射剂的制备中。例如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂的助剂也可以包括在可注射溶液或悬浮液中。

[0194] 在一些实施方案中,传递系统宜包括延时释放、延迟释放、持续释放或控制释放传递系统。在一些实施方案中,本发明的组合物可以呈控制释放系统,例如持续释放基质传递。持续释放基质的非限制性实例包括聚酯、水凝胶(例如如Langer等人,1981,J.Biomed.Mater.Res.,15:167-277和Langer,1982,Chem.Tech.,12:98-105描述的聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯))或聚(乙烯醇)、聚交酯(美国专利No.3,773,919;EP 58,481)、L-谷氨酸与 γ 乙基-L-谷氨酸酯的共聚物(Sidman等人,1983,Biopolymers,22:547-556)、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯(Langer等人,上文)、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物(例如LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物和乙酸亮脯利特(leuprolide acetate)构成的可注射微球体)和聚-D-(-)-3-羟基丁酸(EP 133,988)。在一些实施方案中,组合物可以使用静脉内输注、可植入渗透泵、经皮贴片、脂质体或其它施用模式来施用。在一个实施方案中,可以使用泵(参见Langer,上文;Sefton,CRC Crit.Ref.Biomed.Eng.14:201(1987);Buchwald等人,Surgery 88:507(1980);Saudek等人,N.Engl.J.Med.321:574(1989))。在另一个实施方案中,可以使用聚合物材料。在又一个实施方案中,控制释放系统可以接近治疗靶标(例如肝)置放,因此仅仅需要全身性剂量的一小部分(参见例如Goodson,Medical Applications of Controlled Release,上文,第2卷,第115-138页(1984))。其它控制释放系统论述于Langer的评述中(Science 249:1527-1533(1990))。在一些实施方案中,组合物可以通过皮下注射施用。

[0195] 在一些实施方案中,组合物的释放突然发生。释放突然发生的系统的实例包括例如其中组合物夹持在囊封于聚合物基质中的脂质体中的系统,所述脂质体对例如温度、pH值、光或降解酶的特定刺激敏感;以及其中组合物被用微胶囊核降解酶离子包覆的微胶囊囊封的系统。

[0196] 在一些实施方案中,组合物的释放为渐进/持续的。其中抑制剂的释放为渐进且持续的系统的实例包括例如其中组合物呈一种形式含于基质和流出系统内的侵蚀系统,其中组合物例如通过聚合物以控制速率释放。这类持续释放系统可以例如呈球粒或胶囊形式。

[0197] 根据本发明施用的组合物的其它实施方案并入微粒形式、保护涂层、蛋白酶抑制剂或穿透增强剂用于多种施用途径,例如肠胃外、经肺、经鼻和经口。其它药物组合物和制备药物组合物的方法为本领域中已知并描述于例如“Remington:The Science and Practice of Pharmacy”(以前为“Remingtons Pharmaceutical Sciences”);Gennaro,A.,Lippincott,Williams&Wilkins,Philadelphia,Pa.(2000)中。在一些实施方案中,药物组合物可以进一步包括药学上可接受的稀释剂、赋形剂、载体或助剂。

[0198] 在一些实施方案中,待施用的剂量不受界定的界限影响,但其通常为有效量或治疗/药物有效量。术语“有效量”是指一种或多种化合物产生所需治疗结果的量。有效量可以包含在一种或多种剂量内,即达到所需治疗终点可能需要单个剂量或多个剂量。如本文所用,术语“治疗/药物有效量”是指任选地在不引起显著消极作用或不良副作用下一种或多种药剂治疗病状或减少或预防损伤或损害所需的水平或量。其通常为以摩尔计,由给药制剂产生的药理学活性游离形式在活性游离药物经代谢释放后实现其所需药理学和生理作用的当量。在一些实施方案中,组合物可以呈单位剂型配制。术语“单位剂型”是指适合作为人类受试者和其它哺乳动物的单个剂量的物理离散单元,每个单元含有经过计算以产生希望治疗作用的预定量的活性物质,结合合适医药赋形剂。

[0199] 在一些实施方案中,本发明的药物组合物的给药方案包括(无任何限制)每剂的量、给药频率(例如每天、每周或每月)、每个给药周期总量、给药时间间隔、给药变化、每个给药周期的模式或改变、最大累积给药或热身给药或其任何组合。

[0200] 在一些实施方案中,给药方案包括每剂预定或固定量与这类剂量的频率组合。举例来说,给药方案包括每剂固定量与施用于受试者的这类剂量的频率组合。

[0201] 在一些实施方案中,至少一种分解代谢酶(例如PPCA、NEU1、TPP1、组织蛋白酶B、组织蛋白酶D、组织蛋白酶E、组织蛋白酶K和/或组织蛋白酶L)每天、每周、每两周、每月或双月以约0.1至20mg/kg施用。在一些实施方案中,至少一种溶酶体内分解代谢酶每天、每周、每两周、每月或双月以约0.2至15mg/kg、约0.5至12mg/kg、约1至10mg/kg、约2至8mg/kg或约4至6mg/kg施用。

[0202] 基于合适剂量,至少一种分解代谢酶可以呈多个合适单位剂量提供。举例来说,分解代谢酶可以包含每天一或多次、每周1-7天或每月1-31次施用的单位剂量。这类单位剂量可以呈一套提供,供每天、每周和/或每月施用。

[0203] 如本领域的技术人员将了解,治疗方法的持续时间视所治疗的淀粉样变性病类型、与淀粉样变性病相关的任何基础疾病、受试者的年龄和状况、受试者如何对治疗作出反应等而定。

[0204] 在一些实施方案中,具有显现淀粉样变性病的风险者(例如有遗传倾向性或先前患有淀粉样变性病或相关疾病者)还可以接受本发明的防治性治疗以抑制或延迟淀粉样变性病和/或相关疾病的显现。

[0205] 本发明的药物组合物还可以减轻、降低与淀粉样变性病相关的一种或多种症状的严重度或减少其出现。在一些实施方案中,所述症状为与轻链(AL)淀粉样变性病(原发性全身性淀粉样变性病)和/或AA淀粉样变性病(继发性淀粉样变性病)相关的那些症状。在一些实施方案中,症状包括(但不限于)体液潴留、肿胀、呼吸急促、疲劳、不规则心脏搏动、手脚麻木、皮疹、呼吸急促、吞咽困难、臂或腿肿胀、食管逆流、便秘、恶心、腹痛、腹泻、早饱、中风、胃肠病症、肝扩大、脾功能减弱、肾上腺和其它内分泌腺功能减弱、肤色改变或生长、肺问题、出血和擦伤问题、排尿量减少、腹泻、嗓音嘶哑或改变、关节疼痛和虚弱。在一些实施方案中,症状为与β淀粉样蛋白(AB)淀粉样变性病相关的症状。在一些实施方案中,症状包括(但不限于)阿尔茨海默病的共同症状,包括记忆丧失、意识模糊、理解视觉影像和空间关系困难以及说话或书写问题。

[0206] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括在施用后监测受试者的反应以避免因过

度剂量而引起严重和/或致命的免疫介导的不良反应。在一些实施方案中,如果患者展示持续不良反应,那么改变,例如减少、暂停或终止本发明的药物组合物的施用。在一些实施方案中,如果患者未能在施用第一剂量后约1天、2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周或更多周内有所反应,那么改变剂量。

[0207] 在一些实施方案中,本发明的药物组合物可以依临床上相关、统计上显著和/或持续的方式改善、治疗和/或预防一种或多种本文所述的病状或相关症状。在一些实施方案中,施用本发明的药物组合物为改善、治疗和/或预防淀粉样变性病的一种或多种症状提供统计上显著的治疗作用。在一个实施方案中,统计上显著的治疗作用是基于美国或其它国家的一个或多个管理机构(例如FDA)提供的一个或多个标准或准则确定。在一些实施方案中,统计上显著的治疗作用是基于从管理机构批准的临床试验设置和/或程序获得的结果确定。

[0208] 在一些实施方案中,统计上显著的治疗作用是基于至少50个、100个、200个、300个、400个、500个、600个、700个、800个、900个、1000个或更多的患者群体确定。在一些实施方案中,统计上显著的治疗作用是基于从随机化和双盲临床试验设置获得的数据确定。在一些实施方案中,统计上显著的治疗作用是基于p值小于或等于约0.05、0.04、0.03、0.02或0.01的数据确定。在一些实施方案中,统计上显著的治疗作用是基于置信区间大于或等于95%、96%、97%、98%或99%的数据确定。在一些实施方案中,统计上显著的治疗作用是经本发明,例如美国FDA提供的方法的III期临床试验批准来确定。

[0209] 在一些实施方案中,统计上显著的治疗作用通过以下确定:至少50个、100个、200个、300个或350个的患者群体的随机化双盲临床试验;用本发明的药物组合物治疗,而非与任何其它药剂组合。在一些实施方案中,统计上显著的治疗作用通过至少50个、100个、200个、300个或350个的患者群体的随机化临床试验并使用任何通常公认的评估淀粉样变性病症的准则确定。

[0210] 一般来说,统计分析可以包括例如美国FDA或中国或任何其它国家的管理机构允许的任何合适方法。在一些实施方案中,统计分析包括非分层分析、对数-秩分析,例如卡普兰-迈耶(Kaplan-Meier)、雅各布森-特鲁瓦克斯(Jacobson-Truax)、古利肯-洛德-诺维克(Gulliken-Lord-Novick)、爱德华兹-农纳利(Edwards-Nunnally)、哈格曼-安瑞戴尔(Hageman-Arrindel)和分层线性模型化(HLM)和Cox回归分析。

[0211] 本发明还提供了包装的药物组合物或试剂盒。在一些实施方案中,包装的药物组合物或试剂盒包括治疗有效量的溶酶体内分解代谢酶或包含本文所述的本发明的溶酶体内分解代谢酶的制剂。在一些实施方案中,当组合物施用于受试者时化合物或制剂可以增加受试者中至少一种溶酶体内分解代谢酶的表达、活性和/或浓度。在一些实施方案中,包装的药物组合物或试剂盒进一步包含组合标签或插页,所述标签或插页建议药物化合物或制剂与用于治疗或预防本文所述的淀粉样变性病的第二药剂组合施用。

[0212] 在一些实施方案中,包装的药物组合物或试剂盒进一步包含治疗有效量的本文所述的第二药剂。在一些实施方案中,包装的药物组合物或试剂盒与标签或插页组合包装,所述标签或插页建议第二药剂与溶酶体内分解代谢酶或包含溶酶体内分解代谢酶的制剂或可以增加受试者中至少一种溶酶体内分解代谢酶的表达、活性和/或浓度的化合物或制剂组合施用。

[0213] 如本文所用,术语“标签或插页”包括(但不限于)与受试者或与基本上负责受试者照护的任何人关于施用本发明组合物的所有书面、电子或口头通信。插页可以进一步包括关于共同施用本发明的组合物与其它化合物或组合物的信息。另外,插页可以包括关于在餐前、用餐期间或餐后或与食物同时/不同时施用本发明的组合物的说明书。

[0214] 以下实施例说明本发明的多个方面。当然,应了解实施例仅仅说明本发明的某些实施方案,而非限制本发明的范畴。

实施例

[0215] 实施例1:溶酶体内分解代谢酶对合成淀粉样物质的降解作用

[0216] 在本实施例中,进行体外研究以说明溶酶体内酶,例如PPCA(即组织蛋白酶A)、组织蛋白酶B、组织蛋白酶D和/或两种或更多种溶酶体内酶的混合物可以用于治疗淀粉样变性病。不受理论限制,假定PPCA、组织蛋白酶B、组织蛋白酶D和其它溶酶体内酶传递至溶酶体可以在异常累积的淀粉样物质,例如A β -淀粉样物质通过胞吐作用输送至胞外空间并沉积为淀粉样蛋白斑前帮助降解其。

[0217] 此项体外研究表明在试管中PPCA、组织蛋白酶B和组织蛋白酶D对合成A β -淀粉样物质的降解作用。

[0218] 首先,使用合成A β -肽的A β -淀粉样物质的体外聚集测定通过硫磺素-T (THT) 测定和蛋白质印迹法进行。图1展示通过硫磺素-T (THT) 监测的在生理条件(图1A)或酸性pH值(图1B)下合成A β 42肽和A β 15-36肽(阴性对照物)的聚集。图2展示如通过蛋白质印迹法检测,A β 42淀粉样物质在24小时时间内的聚集。

[0219] 其次,通过硫磺素-T (THT) 测定和蛋白质印迹法测试通过使用PPCA、组织蛋白酶B和组织蛋白酶D进行蛋白水解降解对合成A β -淀粉样物质的聚集的预防。图3展示组织蛋白酶A(即PPCA)预防A β 42淀粉样蛋白的聚集。图4展示PPCA以剂量依赖性方式预防A β 42淀粉样蛋白的聚集。图5展示PPCA预防A β 42淀粉样蛋白的低分子量与高分子量物质的聚集。图6展示组织蛋白酶B预防A β 42淀粉样蛋白的聚集。图7展示组织蛋白酶B以剂量依赖性方式适度预防A β 42淀粉样蛋白的聚集。图8展示组织蛋白酶B以时间依赖性方式预防A β 42淀粉样蛋白的低分子量物质的聚集并降解A β 42单体。图9展示组织蛋白酶B预防A β 42淀粉样蛋白的聚集。

[0220] 最后,测试PPCA、组织蛋白酶B和组织蛋白酶D降解预先形成的合成A β -淀粉样物质的能力。图10展示PPCA、组织蛋白酶B、PPCA加组织蛋白酶B和组织蛋白酶D降解A β 42淀粉样蛋白的高分子量低聚物/原纤维。组织蛋白酶D降解低分子量低聚物并完全消除A β 42单体。

[0221] 实施例1概述:

[0222] 实施例1中的实验被设计用于确定(1)所选溶酶体内分解代谢酶是否能够预防A β 淀粉样物质的聚集/形成(称为预防)和(2)所选溶酶体内分解代谢酶是否能够降解已预先形式的A β 淀粉样物质(称为降解)。实施例1的实验已展示A β 42淀粉样物质可以在体外使用合成A β 42肽聚集,并且此过程可以通过THT测定(图1)和/或蛋白质印迹分析(图2)监测。THT测定允许监测用降解酶处理后A β 42聚集的动力学变化。

[0223] 从实施例1的实验获得的数据揭露了PPCA可以有效地预防A β 42淀粉样物质形成,如THT测定(图3、图4)和蛋白质印迹法(图5)所示;以及降解已预先形成的淀粉样物质(图

10)。通过PPCA预防淀粉样蛋白形成和降解为有效、可再现的,并且展示浓度依赖性动力学(图4)。从组织蛋白酶B的实验获得的数据展示适度减少淀粉样物质形成,如THT所测量(图6)。蛋白质印迹分析揭露了组织蛋白酶B以时间依赖性方式预防低分子量A β 42物质聚集并降解A β 42单体(图8)。使用组织蛋白酶D的实验揭露了强烈预防A β 42物质的聚集,如THT所测量(图9)。组织蛋白酶D还展示降解预先聚集的淀粉样物质中的低分子低聚物并完全消除A β 42单体(图10)。

[0224] 实施例2:通过组织蛋白酶A、B和D降解A β 42低聚物和原纤维

[0225] 在本实施例中,特异性针对低聚物和原纤维形成的两种方案应用于聚集的淀粉样物质,以研究组织蛋白酶A(PPCA)、组织蛋白酶B和组织蛋白酶D能够降解A β 42物质的哪种形式。接着聚集的低聚物和原纤维进行酶处理,接着进行蛋白质印迹分析。

[0226] 最初,使低聚物和原纤维聚集7天时间,并使在不同时间点(天数:第0天、第1天、第3天和第7天)收集的物质进行SDS-PAGE电泳,接着进行蛋白质印迹分析。图11中,A β 42低聚物和A β 42原纤维用低聚物特异性抗体(A11)探测,A11不识别单体和原纤维A β 42物质。在携带使用低聚物形成与原纤维形成方案聚集的物质的蛋白质印迹上,阳性检测到低聚物的多种形式。在原纤维形成程序的第7天,观测到低聚物形式明显减少(图11,线9),表明随着时间推移从低聚物转变成A11抗体不可检测的原纤维。图12中,与图11所示相同的物质用对A β 42的低聚物与原纤维都具有特异性的E610抗体探测。当应用低聚物形成方案时观测到在第7天缺乏原纤维(图12,线4),且当应用原纤维形成方案时观测到在第7天原纤维稳固出现。

[0227] 为了研究低聚物物质的酶促降解,首先使A β 42低聚物在pH 7.0下在25℃下聚集9天,接着在37℃下在对用于研究的每种酶最佳的多种pH值(组织蛋白酶A、B为pH 5.0并且组织蛋白酶D为pH 3.5)下另外培育过夜,添加和不添加酶。用低聚物特异性A11抗体探测蛋白质印迹(图13)。在pH 5.0下,当与对照线9(在25℃下培育9天)比较时,如存在较高分子量低聚物(线1、2、4和5)所指示,观测到低聚物额外的过夜聚集。相比之下,对于在pH 3.5下培育过夜的低聚物,未观测到此聚集。在pH 5.0和37℃下用90ng组织蛋白酶A过夜处理低聚物使最低的低聚物亮带(线4)降解。用90ng组织蛋白酶B和D处理低聚物未揭露低聚物亮带(线5、6)的强度或尺寸变化。

[0228] 为了研究原纤维物质的酶促降解,首先使A β 42原纤维在pH 7.0下在25℃下聚集9天,接着在37℃下在对用于研究的每种酶最佳的多种pH值(组织蛋白酶A、B为pH 5.0并且组织蛋白酶D为pH 3.5)下另外培育过夜,添加和不添加酶。蛋白质印迹用低聚物特异性E610抗体探测(图14)。在所有应用的pH值下,当与对照线9(在25℃下培育9天)比较时,如存在较强/较暗污点(线1、2、3)所指示,观测到原纤维额外的过夜聚集。在pH 5.0和37℃下用90ng组织蛋白酶A过夜处理原纤维使原纤维污点减少/降解以及低聚物物质降解(线4与线1比较)。在pH 5.0和37℃下用90ng组织蛋白酶B过夜处理原纤维使原纤维污点微弱减少/降解(线5与线2比较)。在pH 3.5和37℃下用90ng组织蛋白酶D过夜处理原纤维不引起原纤维污点或低聚物亮带的明显减少/降解。

[0229] 实施例3:通过ELISA监测组织蛋白酶A对A β 42单体的降解

[0230] 此实施例的目的为评估组织蛋白酶A是否能够降解A β 42肽(单体)。

[0231] 在本实施例中,在37℃和pH 5.0下用90ng组织蛋白酶A对肽进行酶促处理0-2小时。同时进行不添加组织蛋白酶A的同一实验。在两种情况下,酚红(A β 聚集的一种抑制剂)

用于防止肽聚集成淀粉样蛋白的较高分子量物质。使用市售ELISA (Sensolyte®抗人类 β -淀粉样蛋白(1-42)定量ELISA, 比色分析) 在多个时间点(0min、10min、30min、60min、120min) 测量补充组织蛋白酶A或缺乏对A β 42单体的作用。Sensolite ELISA由两种抗体组成:C端捕捉抗体, 其特异性识别人类A β 42肽而非A β 40或A β 41; 和N端检测抗体。因为组织蛋白酶A为羧基肽酶, 所以A β 42单体如果降解, 那么将从其C端降解。此降解将引起C端氨基酸42缺乏, 因此缺乏C端特异性抗体的捕捉, 此应显现为ELISA中荧光信号丧失。用组织蛋白酶A处理的样品的ELISA读数揭露在处理头10分钟内已丧失荧光信号, 表明A β 42单体通过组织蛋白酶A从C端降解(图15)。不补充组织蛋白酶A的样品展示ELISA中稳固的荧光信号, 表明在缺乏酶的情况下缺乏C端降解, 因此C端抗体有效地捕捉A β 42单体。

[0232] 实施例4:Cath A对A β 40淀粉样物质的降解

[0233] 聚集实验展示A β 40淀粉样物质可以在体外使用合成A β 40肽聚集, 并且此过程可以通过THT测定来监测(图16)。当与A β 42肽的聚集比较时, A β 40展示聚集速率慢得多且更低效(图16A)。

[0234] 进行其它实验, 其中THT测定用以监测在用降解酶Cath A处理后A β 42和A β 40聚集的动力学变化(图17)。初始实验旨在实时测量Cath A处理对A β 42与A β 40肽的聚集的作用。为了实现此, Cath A同时与对应肽和THT试剂一起在单独反应中在对于Cath A蛋白水解最佳的条件下培育。以上实验揭露了在应用的实验环境中, 与A β 42(图17A) 相比, 即使在使用高浓度酶时, A β 40淀粉样蛋白的聚集也不受Cath A影响(图17B、17C)。进行第二实验以研究初始实验的结果是否是由于缺乏Cath A对A β 40的蛋白水解产生或者这类蛋白水解的速度是否比A β 40聚集速度慢, 因此无法观测到THT荧光变化。在此实验中, 在对于Cath A蛋白水解最佳的条件下A β 40肽首先与组织蛋白酶一起培育长达两小时, 接着与THT一起培育以测量聚集。所得数据揭露了在与Cath A预先培育后A β 40肽不聚集。证明其蛋白水解(图18)。

[0235] 为了证明所观测到的A β 40肽聚集丧失是由Cath A的羧基肽酶活性引起, 将A β 40肽在37°C下在pH 5下与改变浓度的Cath A一起培育两小时。随后, 将反应物转移至预先涂有仅仅对A β 40肽具有特异性的C端捕捉抗体的ELISA板, 并与N端检测抗体在4°C下共同培育过夜。结果已展示在递增浓度Cath A下A β 40肽与C端捕捉抗体的结合逐渐减少(图19)。此证明A β 40肽的C端通过Cath A的羧基末端活性而去除。

[0236] 还使用蛋白质印迹技术监测A β 40肽聚集成淀粉样物质的过程(图20A)。使用耗费长达9天的聚集过程, 能够使A β 40聚集成高分子量原纤维, 而非低聚物形式。进行一项实验, 其中在原纤维形成过程期间A β 40与Cath A同时培育长达9天。所得结果揭露了Cath A因对A β 40淀粉样蛋白的蛋白水解作用而显著预防高分子量原纤维形成(图20B)。在此实验中还观测到单体A β 40形式的含量减少(图20C)。

[0237] 除非另外定义, 否则本文中使用的所有技术和科学术语都具有与本发明所属领域的技术人员通常了解的含义相同的含义。虽然与本文所述的方法和材料类似或同等的任何方法和材料都可以用于实施或测试本发明, 但本文描述较佳方法和材料。引用的所有公布、专利和专利公布都以引用的方式整体并入本文中以达成所有目的。

[0238] 本文所讨论的公布仅提供其在本申请的提交日期之前的公开内容。本文没有任何内容视为承认根据先前发明, 本发明无权先于这类公布。

[0239] 虽然已结合特定实施方案描述本发明, 但应了解, 其能够进行进一步修改且本申

请意图涵盖一般遵循本发明原则并包括与本公开的偏离的本发明的任何变化、使用或改编,这类偏离在本发明所属领域内的已知或惯常做法内,且可应用于以上阐述的基本特征,和如下随附权利要求书的范围内。

序列表

<110> Ultragenyx Pharmaceutical公司

Kakkis, Emil D.

Vellard, Michel Claude

Swistowski, Andrzej

<120> 用于治疗淀粉样变性病的方法和组合物

<130> ULPI-034/01US

<150> US 62/248,713

<151> 2015-10-30

<160> 72

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1

<211> 2254

<212> DNA

<213> 智人

<400> 1

```

agagtgcacc cgaatccacg ggctcggagg cagcagccat ctctcggcca tagggcaggc 60
cagctggcgc cgggggctat ttggggcggc gggcaatgat ggtgaccgca aggcgacctt 120
gtaaggcatt tccccctga ctcccttccc cgagcctctg cccgggggtc ctagegcgcgc 180
tttctcagcc atcccgcta caacttagcc gtccacaaca ggatcatctg atcgcgtgcg 240
cccgggctac gatctgcgag gcccgcggac cttgaccgag cattgaccgc caccgcccc 300
cagggtccgta gggaccaaag aaggggcggg aggaagactg tcacgtggcg ccggagtcca 360
cgtgactcgt acacatgact tccagtcctc gggegcctcc tggagagcaa ggacgcgggg 420
gagcagagat gatccgagcc gcgccgccgc cgctgttctt gctgctgctg ctgctgctgc 480
tgctagtgtc ctgggcgtcc cgaggcgagg cagccccga ccaggacgag atccagcgcc 540
tccccgggct ggccaagcag ccgtctttcc gccagtactc cggctacctc aaaggctccg 600
gtccaagca cctccactac tggtttgtgg agtcccagaa ggatcccag aacagccctg 660
tggtgctttg gctcaatggg ggtcccggct gcagctcact agatgggctc ctcacagagc 720
atggccccctt cctgggtccag ccagatgggtg tcacctgga gtacaacccc tattcttgga 780
atctgattgc caatgtgtta tacctggagt cccagctgg ggtgggcttc tcctactccg 840
atgacaagtt ttatgcaact aatgacactg aggtcgccca gagcaatttt gaggcccttc 900
aagattttctt ccgcctcttt ccggagtaca agaacaacaa acttttctg accggggaga 960
gctatgctgg catctacatc cccacctgg ccgtgctggt catgcaggat cccagcatga 1020
accttcaggg gctggctgtg ggcaatggac tctctccta tgagcagaat gacaactccc 1080
tggtctactt tgcctactac catggccttc tggggaacag gctttggtct tctctccaga 1140
cccactgctg ctctcaaaac aagtgttaact tctatgacaa caaagacctg gaatgcgtga 1200
ccaatcttca ggaagtggcc cgcacgtgg gcaactctgg cctcaacatc tacaatctct 1260
atgccccgtg tgctggaggg gtgcccagcc attttaggtg tgagaaggac actgttgttg 1320

```

```

tccaggattt gggcaacatc ttactctgcc tgccactcaa gcgcatgtgg catcaggcac 1380
tgctgcgctc aggggataaa gtgcgcatgg accccccctg caccaacaca acagctgctt 1440
ccacctacct caacaacccg tacgtgcgga aggcctctca catcccgagg cagctgccac 1500
aatgggacat gtgcaacttt ctggtaaact tacagtaccg ccgtctctac cgaagcatga 1560
actcccagta tctgaagctg cttagctcac agaaatacca gacctatta tataatggag 1620
atgtagacat ggcttgcaat ttcattggggg atgagtgggt tgtggattcc ctcaaccaga 1680
agatggagggt gcagcgccgg ccctggtttag tgaagtacgg ggacagcggg gagcagattg 1740
ccggttcgt gaaggagtgc tcccacatcg cttttctcac gatcaagggc gccggccaca 1800
tggttcccac cgacaagccc ctctgtgctt tcacctgtt ctcccgttc ctgaacaagc 1860
agccatactg atgaccacag caaccagctc cacggcctga tgcagccct cccagcctct 1920
cccgttagga gactcctctt ctaagcaaag tgccctgca ggccgggttc tgccgccagg 1980
actgccccct tcccagagcc ctgtacatcc cagactgggc ccagggtctc ccatagacag 2040
cctgggggca agtttagcact ttattcccgc agcagttcct gaatggggtg gcctggcccc 2100
ttctctgctt aaagaatgcc ctttatgatg cactgattcc atcccaggaa cccaacagag 2160
ctcaggacag cccacaggga ggtggtggac ggactgtaat tgatagattg attatggaat 2220
taaattgggt acagcttcaa aaaaaaaaaa aaaa 2254

```

<210> 2

<211> 498

<212> PRT

<213> 智人

<400> 2

```

Met Thr Ser Ser Pro Arg Ala Pro Pro Gly Glu Gln Gly Arg Gly Gly
1           5           10           15
Ala Glu Met Ile Arg Ala Ala Pro Pro Pro Leu Phe Leu Leu Leu
          20           25           30
Leu Leu Leu Leu Leu Val Ser Trp Ala Ser Arg Gly Glu Ala Ala Pro
          35           40           45
Asp Gln Asp Glu Ile Gln Arg Leu Pro Gly Leu Ala Lys Gln Pro Ser
          50           55           60
Phe Arg Gln Tyr Ser Gly Tyr Leu Lys Gly Ser Gly Ser Lys His Leu
65           70           75           80
His Tyr Trp Phe Val Glu Ser Gln Lys Asp Pro Glu Asn Ser Pro Val
          85           90           95
Val Leu Trp Leu Asn Gly Gly Pro Gly Cys Ser Ser Leu Asp Gly Leu
          100          105          110
Leu Thr Glu His Gly Pro Phe Leu Val Gln Pro Asp Gly Val Thr Leu
          115          120          125
Glu Tyr Asn Pro Tyr Ser Trp Asn Leu Ile Ala Asn Val Leu Tyr Leu
          130          135          140

```

Glu Ser Pro Ala Gly Val Gly Phe Ser Tyr Ser Asp Asp Lys Phe Tyr			
145	150	155	160
Ala Thr Asn Asp Thr Glu Val Ala Gln Ser Asn Phe Glu Ala Leu Gln			
	165	170	175
Asp Phe Phe Arg Leu Phe Pro Glu Tyr Lys Asn Asn Lys Leu Phe Leu			
	180	185	190
Thr Gly Glu Ser Tyr Ala Gly Ile Tyr Ile Pro Thr Leu Ala Val Leu			
	195	200	205
Val Met Gln Asp Pro Ser Met Asn Leu Gln Gly Leu Ala Val Gly Asn			
	210	215	220
Gly Leu Ser Ser Tyr Glu Gln Asn Asp Asn Ser Leu Val Tyr Phe Ala			
225	230	235	240
Tyr Tyr His Gly Leu Leu Gly Asn Arg Leu Trp Ser Ser Leu Gln Thr			
	245	250	255
His Cys Cys Ser Gln Asn Lys Cys Asn Phe Tyr Asp Asn Lys Asp Leu			
	260	265	270
Glu Cys Val Thr Asn Leu Gln Glu Val Ala Arg Ile Val Gly Asn Ser			
	275	280	285
Gly Leu Asn Ile Tyr Asn Leu Tyr Ala Pro Cys Ala Gly Gly Val Pro			
	290	295	300
Ser His Phe Arg Tyr Glu Lys Asp Thr Val Val Val Gln Asp Leu Gly			
305	310	315	320
Asn Ile Phe Thr Arg Leu Pro Leu Lys Arg Met Trp His Gln Ala Leu			
	325	330	335
Leu Arg Ser Gly Asp Lys Val Arg Met Asp Pro Pro Cys Thr Asn Thr			
	340	345	350
Thr Ala Ala Ser Thr Tyr Leu Asn Asn Pro Tyr Val Arg Lys Ala Leu			
	355	360	365
Asn Ile Pro Glu Gln Leu Pro Gln Trp Asp Met Cys Asn Phe Leu Val			
	370	375	380
Asn Leu Gln Tyr Arg Arg Leu Tyr Arg Ser Met Asn Ser Gln Tyr Leu			
385	390	395	400
Lys Leu Leu Ser Ser Gln Lys Tyr Gln Ile Leu Leu Tyr Asn Gly Asp			
	405	410	415
Val Asp Met Ala Cys Asn Phe Met Gly Asp Glu Trp Phe Val Asp Ser			
	420	425	430
Leu Asn Gln Lys Met Glu Val Gln Arg Arg Pro Trp Leu Val Lys Tyr			
	435	440	445
Gly Asp Ser Gly Glu Gln Ile Ala Gly Phe Val Lys Glu Phe Ser His			

450	455	460	
Ile Ala Phe Leu Thr	Ile Lys Gly Ala Gly His	Met Val Pro Thr Asp	
465	470	475	480
Lys Pro Leu Ala Ala Phe Thr Met Phe Ser Arg Phe Leu Asn Lys Gln			
485	490	495	
Pro Tyr			
<210> 3			
<211> 2088			
<212> DNA			
<213> 智人			
<400> 3			
gagctacttg aagaccaatt agagtccggg aagcgcggcg gggcctccag accggggcgg	60		
gcttaagggg gacatctgcg ctttaaaggg tccgggtcag ctgactcccg actctgtgga	120		
gtctagctgc cagggtcgcg gcagctgcgg ggagagatga ctggggagcg acccagcacg	180		
gcgctcccgg acagacgctg ggggccgcgg attctgggct tctggggagg ctgtagggtt	240		
tgggtgtttg ccgcgatctt cctgctgctg tctctggcag cctcctggtc caaggctgag	300		
aacgacttcg gtctggtgca gccgctgggt accatggagc aactgctgtg ggtgagcggg	360		
agacagatcg gctcagtgga caccttccgc atcccgtca tcacagccac tccgcggggc	420		
actcttctcg cctttgctga ggcgaggaaa atgtcctcat ccgatgaggg ggccaagttc	480		
atcgccctgc ggagggtccat ggaccagggc agcacatggt ctctacagc gttcattgtc	540		
aatgatgggg atgtccccga tgggtgaac cttggggcag tagtgagcga tgttgagaca	600		
ggagtagtat ttcttttcta ctccctttgt gtcacaagg ccggtgcca ggtggcctct	660		
accatgttgg tatggagcaa ggatgatggt gtttcctgga gcacaccccg gaatctctcc	720		
ctggatattg gcaactgaagt gtttggccct ggaccgggct ctggtattca gaaacagcgg	780		
gagccacgga agggccgcct catcgtgtgt ggccatggga cgctggagcg ggacggagtc	840		
ttctgtctcc tcagcgatga tcatggtgcc tcctggcgct acggaagtgg ggtcagcggc	900		
atcccctacg gtcagcccaa gcaggaaaat gatttcaatc ctgatgaatg ccagccctat	960		
gagctcccag atggctcagt cgtcatcaat gcccgaacc agaacaacta ccactgccac	1020		
tgccgaattg tcctccgcag ctatgatgcc tgtgatacac taaggccccg tgatgtgacc	1080		
ttcgaccctg agctcgtgga cctgtgtgta gctgcaggag ctgtagtcac cagctccggc	1140		
attgtcttct tctccaacce agcacatcca gaggttccag tgaacctgac cctgcgatgg	1200		
agcttcagca atggtaacct atggcggaaa gagacagtec agctatggcc aggccccagt	1260		
ggctattcat ccctggcaac cctggagggc agcatggatg gagaggagca ggccccccag	1320		
ctctacgtcc tgtatgagaa aggccggaac cactacacag agagcatctc cgtggccaaa	1380		
atcagtgtct atgggacact ctgagctgtg ccaactgccac aggggtatc tgccttcagg	1440		
actctgcctt caggaacacg ggtctgtaga gggctctgtg gagacgcctg aaagacagtt	1500		
ccatcttcct ttagactcca gccttgga aatcaccttc cctttaccag ggaaatcact	1560		
tccttttagga ctgaaagcta ggcgtcctct cccacaaaaa agtcctgccc tcatctgaga	1620		
atactgtctt tccatatggc taagtgtggc cccaccaccc tctctgcct cccgggacat	1680		

tgattgggtcc tgtcttgggc aggtctagtg agctgtagaa ttgaatcaat gtgaactcag 1740
 ggaactggggg aaggctgagc ctctcttttg gtgttgcggt aagataaccg acagggctgg 1800
 tgaaagtccc cagatggcag gatatttggg ttcagagtaa ggactaggtg caccaccatg 1860
 actgactatc aatcaaaatg tttgtaactt aaaattttta atgaaggata atgaatattt 1920
 gtagagtctc tatggttctg tcaatgcaca tcttcgtgtc tgttttcctc atgtatcctt 1980
 gtgagcctgg gtgagttctg gggagagacc tgatgtgcgt actgcctgtg aaaatctgac 2040
 tttggcaaat caaatcctct tttccttttg aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 2088

<210> 4

<211> 415

<212> PRT

<213> 智人

<400> 4

Met	Thr	Gly	Glu	Arg	Pro	Ser	Thr	Ala	Leu	Pro	Asp	Arg	Arg	Trp	Gly
1				5					10					15	
Pro	Arg	Ile	Leu	Gly	Phe	Trp	Gly	Gly	Cys	Arg	Val	Trp	Val	Phe	Ala
			20					25					30		
Ala	Ile	Phe	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Ala	Ala	Ser	Trp	Ser	Lys	Ala	Glu
			35					40					45		
Asn	Asp	Phe	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Leu	Val	Thr	Met	Glu	Gln	Leu	Leu
			50				55				60				
Trp	Val	Ser	Gly	Arg	Gln	Ile	Gly	Ser	Val	Asp	Thr	Phe	Arg	Ile	Pro
65				70					75					80	
Leu	Ile	Thr	Ala	Thr	Pro	Arg	Gly	Thr	Leu	Leu	Ala	Phe	Ala	Glu	Ala
				85					90					95	
Arg	Lys	Met	Ser	Ser	Ser	Asp	Glu	Gly	Ala	Lys	Phe	Ile	Ala	Leu	Arg
			100					105					110		
Arg	Ser	Met	Asp	Gln	Gly	Ser	Thr	Trp	Ser	Pro	Thr	Ala	Phe	Ile	Val
			115					120					125		
Asn	Asp	Gly	Asp	Val	Pro	Asp	Gly	Leu	Asn	Leu	Gly	Ala	Val	Val	Ser
			130				135				140				
Asp	Val	Glu	Thr	Gly	Val	Val	Phe	Leu	Phe	Tyr	Ser	Leu	Cys	Ala	His
145				150					155					160	
Lys	Ala	Gly	Cys	Gln	Val	Ala	Ser	Thr	Met	Leu	Val	Trp	Ser	Lys	Asp
				165					170					175	
Asp	Gly	Val	Ser	Trp	Ser	Thr	Pro	Arg	Asn	Leu	Ser	Leu	Asp	Ile	Gly
			180					185					190		
Thr	Glu	Val	Phe	Ala	Pro	Gly	Pro	Gly	Ser	Gly	Ile	Gln	Lys	Gln	Arg
			195					200					205		
Glu	Pro	Arg	Lys	Gly	Arg	Leu	Ile	Val	Cys	Gly	His	Gly	Thr	Leu	Glu

210	215	220
Arg Asp Gly Val Phe Cys Leu Leu Ser Asp Asp His Gly Ala Ser Trp		
225	230	235
Arg Tyr Gly Ser Gly Val Ser Gly Ile Pro Tyr Gly Gln Pro Lys Gln		240
	245	250
Glu Asn Asp Phe Asn Pro Asp Glu Cys Gln Pro Tyr Glu Leu Pro Asp		255
	260	265
Gly Ser Val Val Ile Asn Ala Arg Asn Gln Asn Asn Tyr His Cys His		270
	275	280
Cys Arg Ile Val Leu Arg Ser Tyr Asp Ala Cys Asp Thr Leu Arg Pro		285
290	295	300
Arg Asp Val Thr Phe Asp Pro Glu Leu Val Asp Pro Val Val Ala Ala		
305	310	315
Gly Ala Val Val Thr Ser Ser Gly Ile Val Phe Phe Ser Asn Pro Ala		320
	325	330
His Pro Glu Phe Arg Val Asn Leu Thr Leu Arg Trp Ser Phe Ser Asn		335
	340	345
Gly Thr Ser Trp Arg Lys Glu Thr Val Gln Leu Trp Pro Gly Pro Ser		350
	355	360
Gly Tyr Ser Ser Leu Ala Thr Leu Glu Gly Ser Met Asp Gly Glu Glu		365
370	375	380
Gln Ala Pro Gln Leu Tyr Val Leu Tyr Glu Lys Gly Arg Asn His Tyr		
385	390	395
Thr Glu Ser Ile Ser Val Ala Lys Ile Ser Val Tyr Gly Thr Leu		400
	405	410
		415

<210> 5

<211> 3540

<212> DNA

<213> 智人

<400> 5

ggtggtggaa tatagagctc atgtgateccg tcacatgaca gcagatccgc ggaagggcag 60
 aatgggactc caagcctgcc tcctagggct ctttgcctc atcctctctg gcaaatgcag 120
 ttacagcccc gagcccgacc agcggaggac gctgccccca ggctgggtgt cctggggccg 180
 tgcggaccct gaggaagagc tgagtctcac ctttgcctg agacagcaga atgtggaaag 240
 actctcggag ctggtgcagg ctgtgtcgga tcccagctct cctcaatacg gaaaatacct 300
 gaccctagag aatgtggctg atctggtgag gccatcccca ctgacctec acacggtgca 360
 aaaatggctc ttggcagccg gagcccagaa gtgccattct gtgatcacac aggactttct 420
 gacttgctgg ctgagcatcc gacaagcaga gctgctgctc cctggggctg agtttcatca 480
 ctatgtggga ggacctacgg aaacccatgt tgtaaggtcc ccacatccct accagcttcc 540

```

acaggccttg gcccccatg tggactttgt ggggggactg caccgttttc ccccaacatc 600
atccctgagg caacgtcctg agccgcaggt gacagggact gtaggcctgc atctgggggt 660
aacccccctct gtgatccgta agcgatacaa cttgacctca caagacgtgg gctctggcac 720
cagcaataac agccaagcct gtgcccagtt cctggagcag tatttccatg actcagacct 780
ggctcagttc atgcgcctct tcggtggcaa ctttgacat caggcatcag tagcccgtgt 840
ggttggacaa cagggccggg gccgggcccgg gattgaggcc agtctagatg tgcagtacct 900
gatgagtgtt ggtgccaaca tctccacctg ggtctacagt agccctggcc ggcatgaggg 960
acaggagccc ttcctgcagt ggctcatgtt gctcagtaat gagtcagccc tgccacatgt 1020
gcatactgtg agctatggag atgatgagga ctccctcage agcgccata tccagcgggt 1080
caacactgag ctcatgaagg ctgccgtctg ggtctcacc ctgctcttcg cctcaggtga 1140
cagtggggcc ggggtgttgg ctgtctctgg aagacaccag ttcgcacct ccttccctgc 1200
ctccagcccc tatgtcacca cagtgggagg cacatcttc caggaacct tctcatcac 1260
aaatgaaatt gttgactata tcagtgttgg tggttcage aatgtgttcc caggccttc 1320
ataccaggag gaagctgtaa cgaagtccct gagctctage cccacctgc caccatccag 1380
ttacttcaat gccagtggcc gtgcctaccc agatgtggtt gcactttctg atggtactg 1440
ggtggtcagc aacagagtgc ccattccatg ggtgtccgga acctcgccct ctactccagt 1500
gtttgggggg atcctatcct tgatcaatga gcacaggatc cttagtggcc gccccctct 1560
tggtttctc aaccaaggc tctaccagca gcatggggca ggactctttg atgtaaccg 1620
tggtgccat gagtctgtc tggatgaaga ggtagaggc cagggtttct gctctggtcc 1680
tggttgggat cctgtaacag gctggggaac acccaacttc ccagctttgc tgaagactct 1740
actcaacccc tgacctttc ctatcaggag agatggcttg tccctgccc tgaagctggc 1800
agttcagtcc cttattctgc cctgttgga gccctgctga acctcaact attgactgct 1860
gcagacagct tatctcccta acctgaaat gctgtgagct tgacttgact cccaacccta 1920
ccatgctcca tcatactcag gtctccctac tctgcctta gattcctcaa taagatgctg 1980
taactagcat tttttgaatg cctctccctc cgcctctcat ctttctctt tcaatcaggc 2040
ttttccaaag ggttgatac agactctgtg cactatttca cttgatattc attcccaat 2100
tcaactgaag gagacctcta ctgtcacctt ttactcttc ctacctgac atccagaaac 2160
aatggcctcc agtgatact tctcaatctt tgttttatgg ctttccatc atagtgtccc 2220
actccctctc cttacttagc ttccaggtct taacttctct gactactctt gtcttctct 2280
ctcatcaatt tctgcttctt catggaatgc tgacctcat tgetccattt gtagattttt 2340
gctcttctca gtttactcat tgtccctgg aacaaatcac tgacatctac aaccattacc 2400
atctcaactaa ataagacttt ctatccaata atgattgata cctcaaagt aagatgcgtg 2460
atactcaaca tttcatcgtc caccttccca accccaaaca attccatctc gtttcttctt 2520
ggtaaagtat gctatgcttt ttccaaccaa gccagaaacc tgtgtcatct tttacccca 2580
ccttcaatca acaagtcctc aatcaacaag tctactgac tgcacatctt aaatatatct 2640
ttatcagtcc acaagtcctt ccaattatat ttcccaagta tatctagaac ttatccactt 2700
atatccccac tgctactacc ttagtttagg gctatattct cttgaaaaaa agtgtcttta 2760
cttctgcca atccccagt catcttccag agtaaaatgc aaatcccatc aggccacttg 2820
gatgaaaacc cttcaaggat tactggatag aattcaggt tccctcca gcccacaac 2880

```

atagctcaca aaccttcctt gctatttggt ctttaagtaaa aaatcatttt tcctcctccc 2940
 tccccaaacc ccaaggaact ctactcttg ctcaagctgt tccgtcccct taccaccctt 3000
 gatacaactg ccagggttaat ttccagaatt cttgcaagac tcagttcaga agtcaccttc 3060
 tttcgtgaat gttttgattc cctgaggcta ctttattttg gtatggctga aaaatcctag 3120
 atttttctaaa caaaacctgt ttgaatcttg gttctgatat ggactaggag agagactggg 3180
 tcaagtaagc ttatctccct gaggtggtt cctcgtctgt taagtgtgaa tatcaatacc 3240
 tgcctttcat aatcaccagg gaataaagtg gaataatgtt gataacagtg cttggcacct 3300
 ggaagtaggt ggcagatgtt aacgcccttc ctcccttgca ctgcgcccc tgtgcctacc 3360
 tctagcattg taacgaccac gtagtattga aatggccagt ttacttgtct gccttccttt 3420
 ccaagaccgt tgggtgcctag aggactagaa tcgtgtecta ttttaactttg tgttcccagg 3480
 tcctagctca ggagttggca aataagaatt aaatgtctgc tacaccgaaa accaaaaaaa 3540

<210> 6

<211> 563

<212> PRT

<213> 智人

<400> 6

Met	Gly	Leu	Gln	Ala	Cys	Leu	Leu	Gly	Leu	Phe	Ala	Leu	Ile	Leu	Ser
1				5					10					15	
Gly	Lys	Cys	Ser	Tyr	Ser	Pro	Glu	Pro	Asp	Gln	Arg	Arg	Thr	Leu	Pro
				20					25					30	
Pro	Gly	Trp	Val	Ser	Leu	Gly	Arg	Ala	Asp	Pro	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser
				35				40						45	
Leu	Thr	Phe	Ala	Leu	Arg	Gln	Gln	Asn	Val	Glu	Arg	Leu	Ser	Glu	Leu
				50				55						60	
Val	Gln	Ala	Val	Ser	Asp	Pro	Ser	Ser	Pro	Gln	Tyr	Gly	Lys	Tyr	Leu
65					70					75					80
Thr	Leu	Glu	Asn	Val	Ala	Asp	Leu	Val	Arg	Pro	Ser	Pro	Leu	Thr	Leu
				85					90						95
His	Thr	Val	Gln	Lys	Trp	Leu	Leu	Ala	Ala	Gly	Ala	Gln	Lys	Cys	His
				100					105					110	
Ser	Val	Ile	Thr	Gln	Asp	Phe	Leu	Thr	Cys	Trp	Leu	Ser	Ile	Arg	Gln
				115					120					125	
Ala	Glu	Leu	Leu	Leu	Pro	Gly	Ala	Glu	Phe	His	His	Tyr	Val	Gly	Gly
				130				135						140	
Pro	Thr	Glu	Thr	His	Val	Val	Arg	Ser	Pro	His	Pro	Tyr	Gln	Leu	Pro
				145					150					155	
Gln	Ala	Leu	Ala	Pro	His	Val	Asp	Phe	Val	Gly	Gly	Leu	His	Arg	Phe
				165						170					175
Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Leu	Arg	Gln	Arg	Pro	Glu	Pro	Gln	Val	Thr	Gly

180	185	190
Thr Val Gly Leu His Leu Gly	Val Thr Pro Ser Val Ile Arg Lys Arg	
195	200	205
Tyr Asn Leu Thr Ser Gln Asp	Val Gly Ser Gly Thr Ser Asn Asn Ser	
210	215	220
Gln Ala Cys Ala Gln Phe Leu Glu Gln Tyr Phe His Asp Ser Asp Leu		
225	230	235
240	245	250
Ala Gln Phe Met Arg Leu Phe Gly Gly Asn Phe Ala His Gln Ala Ser		
255	260	265
Val Ala Arg Val Val Gly Gln Gln Gly Arg Gly Arg Ala Gly Ile Glu		
270	275	280
Ala Ser Leu Asp Val Gln Tyr Leu Met Ser Ala Gly Ala Asn Ile Ser		
285	290	295
Thr Trp Val Tyr Ser Ser Pro Gly Arg His Glu Gly Gln Glu Pro Phe		
300	305	310
Leu Gln Trp Leu Met Leu Leu Ser Asn Glu Ser Ala Leu Pro His Val		
315	320	325
His Thr Val Ser Tyr Gly Asp Asp Glu Asp Ser Leu Ser Ser Ala Tyr		
330	335	340
Ile Gln Arg Val Asn Thr Glu Leu Met Lys Ala Ala Ala Arg Gly Leu		
345	350	355
Thr Leu Leu Phe Ala Ser Gly Asp Ser Gly Ala Gly Cys Trp Ser Val		
360	365	370
Ser Gly Arg His Gln Phe Arg Pro Thr Phe Pro Ala Ser Ser Pro Tyr		
375	380	385
Val Thr Thr Val Gly Gly Thr Ser Phe Gln Glu Pro Phe Leu Ile Thr		
390	395	400
Asn Glu Ile Val Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser Asn Val Phe		
405	410	415
Pro Arg Pro Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe Leu Ser Ser		
420	425	430
Ser Pro His Leu Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly Arg Ala		
435	440	445
Tyr Pro Asp Val Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val Ser Asn		
450	455	460
Arg Val Pro Ile Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser Thr Pro Val		
465	470	475
480	485	490
Phe Gly Gly Ile Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile Leu Ser Gly		
495		

Arg Pro Pro Leu Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln Gln His Gly
500 505 510
Ala Gly Leu Phe Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser Cys Leu Asp
515 520 525
Glu Glu Val Glu Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly Trp Asp Pro
530 535 540
Val Thr Gly Trp Gly Thr Pro Asn Phe Pro Ala Leu Leu Lys Thr Leu
545 550 555 560

Leu Asn Pro

<210> 7

<211> 3783

<212> DNA

<213> 智人

<400> 7

```

ggggcggggc cgaggaggta cttagggccg gggctggccc aggctacggc ggctgcaggg 60
ctccggcaac cgctccggca acgccaaccg ctccgctgcg cgcaggctgg gctgcaggct 120
ctcggtgca gcgctgggtg gatctaggat ccggttcca acatgtggca gctctgggcc 180
tccctctgct gcctgctggt gttggccaat gcccggagca ggccctcttt ccatccctg 240
tcggatgagc tggtaacta tgtcaacaaa cggaatacca cgtggcaggc cgggcacaa 300
ttctacaacg tggacatgag ctacttgaag aggctatgtg gtaccttctt ggggtgggcc 360
aagccacccc agagagttat gtttaccgag gacctgaagc tgcttgaagc cttegatgca 420
cggaacaat ggccacagtg tcccaccatc aaagagatca gagaccaggc ctctgtggc 480
tcctgctggg ccttcggggc tgtggaagcc atctctgacc ggatctgcat ccacaccaat 540
gcgcacgtca gcgtggaggt gtcggcggag gacctgctca catgctgtgg cagcatgtgt 600
ggggacggct gtaatggtg ctatcctgct gaagcttgga acttctggac aaaaaaggc 660
ctggtttctg gtggcctcta tgaatcccat gtaggtgca gaccgtactc catccctccc 720
tgtgagcacc acgtcaacgg ctcccggccc ccatgcacgg gggagggaga taccaccaag 780
tgtagcaaga tctgtgagcc tggtacagc ccgacctaca aacaggacaa gcactacgga 840
tacaattcct acagcgtctc caatagcgag aaggacatca tggccgagat ctacaaaaac 900
ggccccgtgg agggagcttt ctctgtgtat tcggaattcc tgctctacaa gtcaggagt 960
taccaacacg tcaccggaga gatgatgggt ggccatgcca tccgcatcct gggctgggga 1020
gtggagaatg gcacacccta ctggtggtt gccactcct ggaacactga ctggggtgac 1080
aatggcttct ttaaaatact cagaggacag gatcactgtg gaatcgaatc agaagtgggtg 1140
gctggaattc cacgcaccga tcagtactgg gaaaagatct aatctgccgt gggcctgtcg 1200
tgccagtcct gggggcgaga tcggggtaga aatgcatttt attctttaag ttcacgtaag 1260
atacaagttt cagacagggt ctgaaggact ggattggcca aacatcagac ctgtcttcca 1320
aggagaccaa gtcttggtc catcccagcc tgtggttaca gtgcagacag gccatgtgag 1380
ccaccgtgc cagcacagag cgtccttccc cctgtagact agtgccgtag ggagtacctg 1440
ctgccccage tgactgtggc cccctccgtg atccatccat ctccaggag caagacagag 1500

```

acgcaggaat ggaaagcgga gttcctaaca ggatgaaagt tccccatca gttccccag 1560
 tacctccaag caagtagctt tccacatttg tcacagaaat cagaggagag acgggtgttg 1620
 gagccctttg gagaacgcca gtctcccagg cccctgcat ctatcgagtt tgcaatgtca 1680
 caacctctct gatcttgtgc tcagcatgat tctttaatag aagttttatt ttttcgtgca 1740
 ctctgctaata catgtgggtg agccagtga acagcgggag acctgtgcta gttttacaga 1800
 ttgcctcctt atgacgcggc tcaaaaggaa accaagtggg caggagtgtt ttctgaccca 1860
 ctgatctcta ctaccacaag gaaaatagtt taggagaaac cagcttttac tgtttttgaa 1920
 aaattacagc ttcacctgt caagttaaca aggaatgcct gtgccaataa aagttttctc 1980
 caacttgaag tctactctga tgggatctca gatectttgt cactgcctat agactttag 2040
 ctgctgtctc tctttgtccc tgcagagaat cacgtcctgg aactgcatgt tcttgcgact 2100
 cttgggactt catcttaact tctcgtgcc ccagccatgt tttcaacat ggcatecctc 2160
 cccaattag ttccctgtca tctcgtcaa cttctctgt aagtgcctgg taagcttgcc 2220
 cttgcttaag aactcaaaac atagctgtgc tctatTTTT tgttgttgtt gtgactgaca 2280
 gagtgagatt ccgtctccca ggctggagtg cagtggcgcc ttctcagctc actgcaacct 2340
 gcagcctcct agattcaagc gattctcctg cttcagcctt ccgagtagct gggatgacag 2400
 gcactcacca atatgcctgg gtaatttttg tatttttaag tacatacagg atttcacat 2460
 gttggccagg ctagtttcaa actcccggcc tcaggtggtc tgcctgcctc agcctcccaa 2520
 agtgttggga ttacaggcgt gagccactgg gcctgcctg tattttttat cagccacaaa 2580
 tccagcaaca agctgaggat tcagtcata aaacaggctt ggtgtcttgg tgatctcaca 2640
 taaccaagat gctaccccggt gggaaccac atccccctgg atgccctcca gccttggttt 2700
 gggctggagt cagggcctgt atacagtatt ttgaatttgg atgccactgg tttgcattgc 2760
 tggtcaggaa ctctagtgtt ttgcatagcc ctggtttaga aacatgttat agcagttctt 2820
 ggtatagagc aaactagaag aaccagcaat cattccactg tctgccaag gtacacctca 2880
 gtactcccct tccaactga agtggtatga ggctagctct ttccaaaagc attcaagttt 2940
 ggcttctgat gtgactcaga atttaggaac cagatgctag atcaaataag ctctgaaat 3000
 ctgaggaaca ttgtaggaaa ggtttgttaa gcatctctta agtgccatga tgagcataac 3060
 agccggccgt cgtggctcac gcctgtaate ccagcacttt gggaggccaa ggtgggagga 3120
 tgacaaggtc aggagttaa gaccagcctg gccaacatgc tgaaacctca cctctactaa 3180
 aaatacaaaa attagctggg catggtggca catgcctgta atcccagcta cttgggaggc 3240
 taggcagga gaatcgcttg aaccggggag gcggagggtg cagttagcca agacagtgcc 3300
 agtgcactcc agcctcggtg acagcgcaag gctccgtctc aataattaaa aaaaaaaaaa 3360
 aaaaaaaaaa ggccgggcgc agtggctcaa gcctgtaate ccagcacttt gggaggctga 3420
 ggccgggcaga tcacctgagg tcaggagttt tgagatcagc cttggcaaca cggtgaaacc 3480
 ccatctctac taaaaataca aaattagcca agcatgctgg cacatgcctg taatcccagc 3540
 tactcgggag gctgaggtag gagaatcgct tgaacctggg aggcagagga tgcagtgagc 3600
 cgagatcacg ccattgcact ccagcctggg ggacaagagt gaatctgtgt ctcacaaaaa 3660
 aaaaaagaa aaagaaagat gcttaacaaa ggttaccata agccacaaat tcataaccac 3720
 ttatccttcc agtttcaagt agaatatatt cataacctca ataaagttct ccctgctccc 3780
 aaa 3783

<210> 8

<211> 339

<212> PRT

<213> 智人

<400> 8

```

Met Trp Gln Leu Trp Ala Ser Leu Cys Cys Leu Leu Val Leu Ala Asn
1           5           10           15
Ala Arg Ser Arg Pro Ser Phe His Pro Leu Ser Asp Glu Leu Val Asn
           20           25           30
Tyr Val Asn Lys Arg Asn Thr Thr Trp Gln Ala Gly His Asn Phe Tyr
           35           40           45
Asn Val Asp Met Ser Tyr Leu Lys Arg Leu Cys Gly Thr Phe Leu Gly
           50           55           60
Gly Pro Lys Pro Pro Gln Arg Val Met Phe Thr Glu Asp Leu Lys Leu
65           70           75           80
Pro Ala Ser Phe Asp Ala Arg Glu Gln Trp Pro Gln Cys Pro Thr Ile
           85           90           95
Lys Glu Ile Arg Asp Gln Gly Ser Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Gly
           100          105          110
Ala Val Glu Ala Ile Ser Asp Arg Ile Cys Ile His Thr Asn Ala His
           115          120          125
Val Ser Val Glu Val Ser Ala Glu Asp Leu Leu Thr Cys Cys Gly Ser
           130          135          140
Met Cys Gly Asp Gly Cys Asn Gly Gly Tyr Pro Ala Glu Ala Trp Asn
145          150          155          160
Phe Trp Thr Arg Lys Gly Leu Val Ser Gly Gly Leu Tyr Glu Ser His
           165          170          175
Val Gly Cys Arg Pro Tyr Ser Ile Pro Pro Cys Glu His His Val Asn
           180          185          190
Gly Ser Arg Pro Pro Cys Thr Gly Glu Gly Asp Thr Pro Lys Cys Ser
           195          200          205
Lys Ile Cys Glu Pro Gly Tyr Ser Pro Thr Tyr Lys Gln Asp Lys His
           210          215          220
Tyr Gly Tyr Asn Ser Tyr Ser Val Ser Asn Ser Glu Lys Asp Ile Met
225          230          235          240
Ala Glu Ile Tyr Lys Asn Gly Pro Val Glu Gly Ala Phe Ser Val Tyr
           245          250          255
Ser Asp Phe Leu Leu Tyr Lys Ser Gly Val Tyr Gln His Val Thr Gly
           260          265          270

```

Glu Met Met Gly Gly His Ala Ile Arg Ile Leu Gly Trp Gly Val Glu
 275 280 285
 Asn Gly Thr Pro Tyr Trp Leu Val Ala Asn Ser Trp Asn Thr Asp Trp
 290 295 300
 Gly Asp Asn Gly Phe Phe Lys Ile Leu Arg Gly Gln Asp His Cys Gly
 305 310 315 320
 Ile Glu Ser Glu Val Val Ala Gly Ile Pro Arg Thr Asp Gln Tyr Trp
 325 330 335

Glu Lys Ile

<210> 9

<211> 1825

<212> DNA

<213> 智人

<400> 9

```

acacatgctg catacacaca gaaacactgc aaatccactg cctccttccc tectccttac 60
ccttccttct ctcagcattt ctatccccgc ctctcctctt tacccaaatt ttccagccga 120
tcaactggagc tgacttccgc aatccccgatg gaataaatct agcacccctg atgggtgtgcc 180
cacactttgc tgccgaaacg aagccagaca acagatttcc atcagcagga tgtgggggct 240
caaggttctg ctgctacctg tggtagactt tgctctgtac cctgaggaga tactggacac 300
ccactgggag ctatggaaga agaccacag gaagcaatat aacaacaagg tggatgaaat 360
ctctcggcgt ttaatttggg aaaaaaacct gaagtatatt tccatccata accttgaggc 420
ttctcttggg gtccatacat atgaactggc tatgaaccac ctgggggaca tgaccagtga 480
agaggtgggt cagaagatga ctggactcaa agtaccctg tctcattccc gcagtaatga 540
caccctttat atcccagaat gggaaggtag agccccagac tctgtcgcact atcgaaagaa 600
aggatatgtt actcctgtca aaaatcaggg tcagtgtggg tectgttggg cttttagctc 660
tgtgggtgcc ctggagggcc aactcaagaa gaaaactggc aaactcttaa atctgagtcc 720
ccagaacctg gtggattgtg tgtctgagaa tgatggctgt ggagggggct acatgaccaa 780
tgccttccaa tatgtgcaga agaaccgggg tattgactct gaagatgcct acccatatgt 840
gggacaggaa gagagtgtga tgtacaacct aacaggcaag gcagctaaat gcagagggtg 900
cagagagatc cccgagggga atgagaaagc cctgaagagg gcagtggccc gagtgggacc 960
tgtctctgtg gccattgatg caagcctgac ctcttccag ttttacagca aaggtgtgta 1020
ttatgatgaa agctgcaata gcgataatct gaaccatgcg gttttggcag tgggatatgg 1080
aatccagaag ggaaacaagc actggataat taaaaacagc tggggagaaa actggggaaa 1140
caaaggatat atcctcatgg ctcgaaataa gaacaacgcc tgtggcattg ccaacctggc 1200
cagcttcccc aagatgtgac tccagccagc caaatccatc ctgctcttcc atttcttcca 1260
cgatgggtgca gtgtaacgat gcactttgga agggagtggg tgtgctattt ttgaagcaga 1320
tgtggtgata ctgagattgt ctgttcagtt tccccattg tttgtgcttc aaatgatect 1380
tctacttttg cttctctcca cccatgacct ttttactgt ggccatcagg actttccctg 1440
acagctgtgt actcttaggc taagagatgt gactacagcc tgcccctgac tgtgttgtcc 1500

```

cagggctgat gctgtacagg tacaggctgg agattttcac ataggttaga ttctcattca 1560
 cgggactagt tagctttaag caccctagag gactagggtta atctgacttc tcacttccta 1620
 agttcccttc tatactcctca aggtagaaat gtctatgttt tctactccaa ttcataaatc 1680
 tattcataag tcttttgttac aagtttacat gataaaaaga aatgtgattt gtcttccctt 1740
 ctttgcactt ttgaaataaa gtatttatct cctgtctaca gttaaataaa tagcatctag 1800
 tacacattca aaaaaaaaaa aaaaa 1825

<210> 10

<211> 329

<212> PRT

<213> 智人

<400> 10

Met	Trp	Gly	Leu	Lys	Val	Leu	Leu	Leu	Pro	Val	Val	Ser	Phe	Ala	Leu
1				5					10					15	
Tyr	Pro	Glu	Glu	Ile	Leu	Asp	Thr	His	Trp	Glu	Leu	Trp	Lys	Lys	Thr
			20					25					30		
His	Arg	Lys	Gln	Tyr	Asn	Asn	Lys	Val	Asp	Glu	Ile	Ser	Arg	Arg	Leu
		35					40					45			
Ile	Trp	Glu	Lys	Asn	Leu	Lys	Tyr	Ile	Ser	Ile	His	Asn	Leu	Glu	Ala
	50					55					60				
Ser	Leu	Gly	Val	His	Thr	Tyr	Glu	Leu	Ala	Met	Asn	His	Leu	Gly	Asp
65				70					75				80		
Met	Thr	Ser	Glu	Glu	Val	Val	Gln	Lys	Met	Thr	Gly	Leu	Lys	Val	Pro
			85						90				95		
Leu	Ser	His	Ser	Arg	Ser	Asn	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Pro	Glu	Trp	Glu
			100					105					110		
Gly	Arg	Ala	Pro	Asp	Ser	Val	Asp	Tyr	Arg	Lys	Lys	Gly	Tyr	Val	Thr
		115					120					125			
Pro	Val	Lys	Asn	Gln	Gly	Gln	Cys	Gly	Ser	Cys	Trp	Ala	Phe	Ser	Ser
		130				135					140				
Val	Gly	Ala	Leu	Glu	Gly	Gln	Leu	Lys	Lys	Lys	Thr	Gly	Lys	Leu	Leu
145				150					155					160	
Asn	Leu	Ser	Pro	Gln	Asn	Leu	Val	Asp	Cys	Val	Ser	Glu	Asn	Asp	Gly
			165						170				175		
Cys	Gly	Gly	Gly	Tyr	Met	Thr	Asn	Ala	Phe	Gln	Tyr	Val	Gln	Lys	Asn
			180					185					190		
Arg	Gly	Ile	Asp	Ser	Glu	Asp	Ala	Tyr	Pro	Tyr	Val	Gly	Gln	Glu	Glu
		195					200					205			
Ser	Cys	Met	Tyr	Asn	Pro	Thr	Gly	Lys	Ala	Ala	Lys	Cys	Arg	Gly	Tyr
		210					215					220			

Arg Glu Ile Pro Glu Gly Asn Glu Lys Ala Leu Lys Arg Ala Val Ala
 225 230 235 240
 Arg Val Gly Pro Val Ser Val Ala Ile Asp Ala Ser Leu Thr Ser Phe
 245 250 255
 Gln Phe Tyr Ser Lys Gly Val Tyr Tyr Asp Glu Ser Cys Asn Ser Asp
 260 265 270
 Asn Leu Asn His Ala Val Leu Ala Val Gly Tyr Gly Ile Gln Lys Gly
 275 280 285
 Asn Lys His Trp Ile Ile Lys Asn Ser Trp Gly Glu Asn Trp Gly Asn
 290 295 300
 Lys Gly Tyr Ile Leu Met Ala Arg Asn Lys Asn Asn Ala Cys Gly Ile
 305 310 315 320
 Ala Asn Leu Ala Ser Phe Pro Lys Met
 325

<210> 11

<211> 1730

<212> DNA

<213> 智人

<400> 11

ggcggtgccg gccgaacca gacccgaggt tttagaagca gagtcaggcg aagctgggcc 60
 agaaccgcga cctccgcaac cttgagcggc atccgtggag tgcgcctgcg cagctacgac 120
 cgcagcagga aagcgccgcc ggccaggccc agctgtggcc ggacaggac tggaagagag 180
 gacgcggtcg agtaggtgtg caccagccct ggcaacgaga gcgtctaccc cgaactctgc 240
 tggccttgag gtggggaagc cggggagggc agttgaggac cccgcggagg cgcgtgactg 300
 gttgagcggg caggccagcc tccgagccgg gtggacacag gttttaaaac atgaatccta 360
 cactcatcct tgctgccttt tgcctgggaa ttgcctcagc tactctaaca tttgatcaca 420
 gtttagaggc acagtggacc aagtgggaagg cgatgcacaa cagattatac ggcatgaatg 480
 aagaaggatg gaggagagca gtgtgggaga agaacatgaa gatgattgaa ctgcacaatc 540
 aggaatacag ggaagggaaa cacagcttca caatggccat gaacgccttt ggagacatga 600
 ccagtgaaga attcaggcag gtgatgaatg gctttcaaaa ccgtaagccc aggaagggga 660
 aagtgttcca ggaacctctg ttttatgagg ccccagatc tgtggattgg agagagaaag 720
 gctacgtgac tcctgtgaag aatcagggtc agtgtgttgc ttgttgggct tttagtgcta 780
 ctggtgctct tgaaggacag atgttccgga aaactgggag gcttatctca ctgagtgagc 840
 agaactctgg agactgctct gggcctcaag gcaatgaagg ctgcaatggg ggcctaattg 900
 attatgcttt ccagtatgtt caggataatg gaggcctgga ctctgaggaa tcctatccat 960
 atgaggcaac agaagaatcc tgtaagtaca atcccaagta ttctgttgcg aatgacaccg 1020
 gctttgtgga catccctaag caggagaagg ccctgatgaa ggcagttgca actgtggggc 1080
 ccatttctgt tgctattgat gcaggtcatg agtccttccg gttctataaa gaaggcattt 1140
 attttgagcc agactgtagc agtgaagaca tggatcatgg tgtgctggtg gttggctacg 1200

gatttgaaag cacagaatca gataacaata aatattggct ggtgaagaac agctgggggtg 1260
 aagaatgggg catgggtggc tacgtaaaga tggccaaaga cggagaaaac cattgtggaa 1320
 ttgcctcagc agccagctac cccactgtgt gagctgggtg acggtgatga ggaaggactt 1380
 gactgggggat ggcgcatgca tgggaggaat tcatcttcag tctaccagcc cccgctgtgt 1440
 cggatacaca ctcgaatcat tgaagatccg agtgtgattt gaattctgtg atattttcac 1500
 actggtaaat gttacctcta ttttaattac tgctataaat aggtttatat tattgattca 1560
 cttactgact ttgcattttc gtttttaaaa ggatgtataa atttttacct gtttaaataa 1620
 aatttaattt caaatgtagt ggtggggcct ctttctatit ttgatgcact gaatttttgt 1680
 gtaataaaga acataattgg gctctaagcc ataaaaaaaa aaaaaaaaaa 1730

<210> 12

<211> 333

<212> PRT

<213> 智人

<400> 12

Met	Asn	Pro	Thr	Leu	Ile	Leu	Ala	Ala	Phe	Cys	Leu	Gly	Ile	Ala	Ser
1				5					10					15	
Ala	Thr	Leu	Thr	Phe	Asp	His	Ser	Leu	Glu	Ala	Gln	Trp	Thr	Lys	Trp
				20				25						30	
Lys	Ala	Met	His	Asn	Arg	Leu	Tyr	Gly	Met	Asn	Glu	Glu	Gly	Trp	Arg
				35				40						45	
Arg	Ala	Val	Trp	Glu	Lys	Asn	Met	Lys	Met	Ile	Glu	Leu	His	Asn	Gln
				50				55						60	
Glu	Tyr	Arg	Glu	Gly	Lys	His	Ser	Phe	Thr	Met	Ala	Met	Asn	Ala	Phe
65				70				75						80	
Gly	Asp	Met	Thr	Ser	Glu	Glu	Phe	Arg	Gln	Val	Met	Asn	Gly	Phe	Gln
				85				90						95	
Asn	Arg	Lys	Pro	Arg	Lys	Gly	Lys	Val	Phe	Gln	Glu	Pro	Leu	Phe	Tyr
				100				105						110	
Glu	Ala	Pro	Arg	Ser	Val	Asp	Trp	Arg	Glu	Lys	Gly	Tyr	Val	Thr	Pro
				115				120						125	
Val	Lys	Asn	Gln	Gly	Gln	Cys	Gly	Ser	Cys	Trp	Ala	Phe	Ser	Ala	Thr
				130				135						140	
Gly	Ala	Leu	Glu	Gly	Gln	Met	Phe	Arg	Lys	Thr	Gly	Arg	Leu	Ile	Ser
145				150				155						160	
Leu	Ser	Glu	Gln	Asn	Leu	Val	Asp	Cys	Ser	Gly	Pro	Gln	Gly	Asn	Glu
				165				170						175	
Gly	Cys	Asn	Gly	Gly	Leu	Met	Asp	Tyr	Ala	Phe	Gln	Tyr	Val	Gln	Asp
				180				185						190	
Asn	Gly	Gly	Leu	Asp	Ser	Glu	Glu	Ser	Tyr	Pro	Tyr	Glu	Ala	Thr	Glu

195	200	205
Glu Ser Cys Lys Tyr Asn Pro Lys Tyr Ser Val Ala Asn Asp Thr Gly		
210	215	220
Phe Val Asp Ile Pro Lys Gln Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val Ala		
225	230	235
Thr Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Ile Asp Ala Gly His Glu Ser Phe		
245	250	255
Leu Phe Tyr Lys Glu Gly Ile Tyr Phe Glu Pro Asp Cys Ser Ser Glu		
260	265	270
Asp Met Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Ser Thr		
275	280	285
Glu Ser Asp Asn Asn Lys Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly Glu		
290	295	300
Glu Trp Gly Met Gly Gly Tyr Val Lys Met Ala Lys Asp Arg Arg Asn		
305	310	315
His Cys Gly Ile Ala Ser Ala Ala Ser Tyr Pro Thr Val		
325	330	

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<220>

<221> 尚未归类的特性

<222> (2) .. (3)

<223> Xaa可以为任何天然存在的氨基酸

<400> 13

Asp Xaa Xaa Leu Leu

1 5

<210> 14

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<220>

<221> 尚未归类的特性

<222> (3) .. (5)

<223> Xaa可以为任何天然存在的氨基酸

<400> 14

Asp Glu Xaa Xaa Xaa Leu Leu Ile

1 5

<210> 15

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<220>

<221> 尚未归类的特性

<222> (2) .. (3)

<223> Xaa可以为任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> 尚未归类的特性

<222> (4) .. (4)

<223> Xaa可以为具有庞大疏水性侧链的氨基酸,例如Ile、Phe、Leu、Val和Met

<400> 15

Tyr Xaa Xaa Xaa

1

<210> 16

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 16

Ser Phe His Asp Asp Ser Asp Glu Asp Leu Leu

1 5 10

<210> 17

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 17

Glu Glu Ser Glu Glu Arg Asp Asp His Leu Leu

1 5 10

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 18

Gly Tyr His Asp Asp Ser Asp Glu Asp Leu Leu

1 5 10

<210> 19

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 19

Ile Thr Gly Phe Ser Asp Asp Val Pro Met Val

1 5 10

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 20

Ala Ser Val Ser Leu Leu Asp Asp Glu Leu Met

1 5 10

<210> 21

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 21

Ala Ser Ser Gly Leu Asp Asp Leu Asp Leu Leu

1 5 10

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 22

Val Gln Asn Pro Ser Ala Asp Arg Asn Leu Leu

1 5 10

<210> 23

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 23

Asn Ala Leu Ser Trp Leu Asp Glu Glu Leu Leu

1 5 10

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 24

Asp Glu Arg Ala Pro Leu Ile

1 5

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 25

Thr Glu Arg Glu Arg Leu Leu

1 5

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 26

Ser Glu Thr Glu Arg Leu Leu

1 5

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 27

Thr Asp Arg Thr Pro Leu Leu

1 5

<210> 28

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 28

Glu Glu Thr Gln Pro Leu Leu

1 5

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 29

Asp Asp Gln Arg Asp Leu Ile

1 5

<210> 30

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 30

Asn Glu Gln Leu Pro Met Leu

1 5

<210> 31

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 31

Gly Tyr Gln Thr Ile

1 5

<210> 32

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 32

Gly Tyr Glu Gln Phe

1 5

<210> 33

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 33

Gly Tyr Gln Thr Leu

1 5

<210> 34

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 34

Gly Tyr Gln Ser Val

1 5

<210> 35

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 35

Gly Tyr Glu Val Met

1 5

<210> 36

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 36

Ala Tyr Gln Ala Leu

1 5

<210> 37

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 37

Asn Tyr His Thr Leu

1 5

<210> 38

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 38

Gly Tyr Gln Arg Ile

1 5

<210> 39

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 39

Gly Tyr Asp Gln Leu

1 5

<210> 40

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 40

Gly Tyr Lys Glu Ile

1 5

<210> 41

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信号肽

<400> 41

Gly Tyr Arg His Val

1 5

<210> 42

<211> 2300

<212> DNA

<213> 智人

<400> 42

```

agagtgcacc cgaatccacg ggctcggagg cagcagccat ctctcggcca tagggcaggc 60
cagctggcgc cgggggctat ttggggcggc gggcaatgat ggtgaccgca aggcgacctt 120
gtaaggcatt tccccctga ctcccttccc cgagcctctg cccgggggtc ctagecgccgc 180
tttctcagcc atccccgcta caacttagcc gtccacaaca ggatecatctg atcgcggtgcg 240
cccgggctac gatctgcgag gcccgcggac cttgacctcg cattgaccgc caccgcccc 300
caggtccgta gggaccaaag aaggggcggg aggaagactg tcacgtggcg ccggagtcca 360
cgtgactcgt acacatgact tccagtcccc gggcgctccc tggagagcaa ggacgcgggg 420
gagcagaggt gagctggcac cggaggetgg aggggateccc cgagcccggg atcgatgac 480
cgagccgcgc cgccgccgct gttcctgctg ctgctgctgc tgctgctgct agtgtcctgg 540
gcgtcccag ggcaggcagc ccccgaccag gacgagatcc agcgctccc cgggctggcc 600
aagcagccgt ctttccgcca gtactccggc tacctcaaag gtcctggctc caagcacctc 660
cactactggt ttgtggagtc ccagaaggat cccgagaaca gccctgtggt gctttggtc 720
aatgggggtc ccggctgcag ctactagat gggtcctca cagagcatgg ccccttctg 780

```

gtccagccag atgggtgtcac cctggagtac aacccttatt cttggaatct gattgccaat 840
 gtgtttatacc tggagtcccc agctgggggtg ggctttctct actccgatga caagttttat 900
 gcaactaatg acactgaggt cgcccagagc aattttgagg cccttcaaga tttcttccgc 960
 ctcttttccgg agtacaagaa caacaaactt ttcctgaccg gggagagcta tgctggcatc 1020
 tacatcccca ccctggccgt gctgggtcatg caggatccca gcatgaacct tcaggggctg 1080
 gctgtgggca atggactctc ctcttatgag cagaatgaca actccctggt ctactttgcc 1140
 tactaccatg gccttctggg gaacaggett tggctttctc tccagacca ctgctgctct 1200
 caaaacaagt gtaacttcta tgacaacaaa gacctggaat gcgtgaccaa tcttcaggaa 1260
 gtggcccgca tcgtgggcaa ctctggcctc aacatctaca atctctatgc cccgtgtgct 1320
 ggaggggtgc ccagccattt taggtatgag aaggacactg ttgtggtcca ggatttgggc 1380
 aacatcttca ctgcctgcc actcaagcgg atgtggcatc aggcactgct gcgctcaggg 1440
 gataaagtgc gcatggaccc ccctgcacc aacacaacag ctgcttccac ctacctcaac 1500
 aaccgtagc tgcggaaggc cctcaacatc ccggagcagc tgccacaatg ggacatgtgc 1560
 aactttctgg taaacttaca gtaccgccgt ctctaccgaa gcatgaactc ccagtatctg 1620
 aagctgctta gctcacagaa ataccagatc ctattatata atggagatgt agacatggcc 1680
 tgcaatttca tgggggatga gtggtttgtg gattccctca accagaagat ggaggtgcag 1740
 cgccggccct ggtagtgaa gtacggggac agcggggagc agattgccgg cttcgtgaag 1800
 gagttctccc acatgcctt tctcacgac aagggcgccg gccacatggt tcccaccgac 1860
 aagccctcg ctgccttcac catgttctcc cgttctctga acaagcagcc atactgatga 1920
 ccacagcaac cagctccacg gcctgatgca gcccctccca gcctctcccg ctaggagagt 1980
 cctcttctaa gcaaagtgcc cctgcaggcc gggttctgcc gccaggactg ccccttccc 2040
 agagccctgt acatcccaga ctgggcccag ggtctcccat agacagcctg ggggcaagtt 2100
 agcactttat tccgcagca gttctgaat ggggtggcct ggccccttct ctgcttaaag 2160
 aatgcccttt atgatgcact gattccatcc caggaacca acagagctca ggacagccca 2220
 cagggaggtg gtggacggac tgtaattgat agattgatta tggaattaaa ttgggtacag 2280
 cttcaaaaaa aaaaaaaaaa 2300

<210> 43

<211> 480

<212> PRT

<213> 智人

<400> 43

Met	Ile	Arg	Ala	Ala	Pro	Pro	Pro	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu
1				5				10					15	
Leu	Leu	Leu	Val	Ser	Trp	Ala	Ser	Arg	Gly	Glu	Ala	Ala	Pro	Asp
			20					25					30	Gln
Asp	Glu	Ile	Gln	Arg	Leu	Pro	Gly	Leu	Ala	Lys	Gln	Pro	Ser	Phe
		35					40					45		Arg
Gln	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Leu	Lys	Gly	Ser	Gly	Ser	Lys	His	Leu	His
		50					55					60		Tyr

Trp Phe Val Glu Ser Gln Lys Asp Pro Glu Asn Ser Pro Val Val Leu			
65	70	75	80
Trp Leu Asn Gly Gly Pro Gly Cys Ser Ser Leu Asp Gly Leu Leu Thr			
	85	90	95
Glu His Gly Pro Phe Leu Val Gln Pro Asp Gly Val Thr Leu Glu Tyr			
	100	105	110
Asn Pro Tyr Ser Trp Asn Leu Ile Ala Asn Val Leu Tyr Leu Glu Ser			
	115	120	125
Pro Ala Gly Val Gly Phe Ser Tyr Ser Asp Asp Lys Phe Tyr Ala Thr			
	130	135	140
Asn Asp Thr Glu Val Ala Gln Ser Asn Phe Glu Ala Leu Gln Asp Phe			
145	150	155	160
Phe Arg Leu Phe Pro Glu Tyr Lys Asn Asn Lys Leu Phe Leu Thr Gly			
	165	170	175
Glu Ser Tyr Ala Gly Ile Tyr Ile Pro Thr Leu Ala Val Leu Val Met			
	180	185	190
Gln Asp Pro Ser Met Asn Leu Gln Gly Leu Ala Val Gly Asn Gly Leu			
	195	200	205
Ser Ser Tyr Glu Gln Asn Asp Asn Ser Leu Val Tyr Phe Ala Tyr Tyr			
	210	215	220
His Gly Leu Leu Gly Asn Arg Leu Trp Ser Ser Leu Gln Thr His Cys			
225	230	235	240
Cys Ser Gln Asn Lys Cys Asn Phe Tyr Asp Asn Lys Asp Leu Glu Cys			
	245	250	255
Val Thr Asn Leu Gln Glu Val Ala Arg Ile Val Gly Asn Ser Gly Leu			
	260	265	270
Asn Ile Tyr Asn Leu Tyr Ala Pro Cys Ala Gly Gly Val Pro Ser His			
	275	280	285
Phe Arg Tyr Glu Lys Asp Thr Val Val Val Gln Asp Leu Gly Asn Ile			
	290	295	300
Phe Thr Arg Leu Pro Leu Lys Arg Met Trp His Gln Ala Leu Leu Arg			
305	310	315	320
Ser Gly Asp Lys Val Arg Met Asp Pro Pro Cys Thr Asn Thr Thr Ala			
	325	330	335
Ala Ser Thr Tyr Leu Asn Asn Pro Tyr Val Arg Lys Ala Leu Asn Ile			
	340	345	350
Pro Glu Gln Leu Pro Gln Trp Asp Met Cys Asn Phe Leu Val Asn Leu			
	355	360	365
Gln Tyr Arg Arg Leu Tyr Arg Ser Met Asn Ser Gln Tyr Leu Lys Leu			

370	375	380
Leu Ser Ser Gln Lys Tyr Gln Ile Leu Leu Tyr Asn Gly Asp Val Asp		
385	390	395
Met Ala Cys Asn Phe Met Gly Asp Glu Trp Phe Val Asp Ser Leu Asn		400
	405	410
Gln Lys Met Glu Val Gln Arg Arg Pro Trp Leu Val Lys Tyr Gly Asp		415
	420	425
Ser Gly Glu Gln Ile Ala Gly Phe Val Lys Glu Phe Ser His Ile Ala		430
	435	440
Phe Leu Thr Ile Lys Gly Ala Gly His Met Val Pro Thr Asp Lys Pro		445
	450	455
Leu Ala Ala Phe Thr Met Phe Ser Arg Phe Leu Asn Lys Gln Pro Tyr		460
465	470	475
		480

<210> 44

<211> 2208

<212> DNA

<213> 智人

<400> 44

```

agagtgcacc cgaatccacg ggctcggagg cagcagccat ctctcggcca tagggcaggc 60
cagctggcgc cgggggctat tttgggcggc gggcaatgat ggtgaccgca aggcgacctt 120
gtaaggcatt tccccctga ctcccttccc cgagcctctg cccggggggtc ctagecgccgc 180
tttctcagcc atcccgccca caacttagcc gtccacaaca ggatcatctg atcgcgtgcg 240
cccgggctac gatctgcgag gcccgcgga cttgaccgag cattgaccgc caccgcccc 300
cagggtccgta gggaccaaaag aaggggcggg aggaagactg tcacgtggcg ccggagttca 360
cgtgactcgt acacatgact tccagtcgcc gggcgccctc tggagagcaa ggacgcgggg 420
gagcagagat gatccgagcc gcgccgccgc cgctgttctt gctgctgctg ctgctgctgc 480
tgctagtgtc ctgggcgtcc cgaggcgagg cagccccga ccaggacgag atccagcgcc 540
tccccgggct ggccaagcag ccgtctttcc gccagtactc cggtacctc aaaggctccg 600
gtccaagca cctccactac tggtttgtgg agtcccagaa ggatcccgag aacagccctg 660
tggtgctttg gctcaatggg ggtcccggct gcagctcact agatgggctc ctcacagagc 720
atggccccctt cctgattgcc aatgtgttat acctggagtc cccagctggg gtgggcttct 780
cctactccga tgacaagttt tatgcaacta atgacaactga ggtcgcccag agcaattttg 840
aggcccttca agatttcttc cgctcttttc cggagtacaa gaacaacaaa cttttcttga 900
ccggggagag ctatgctggc atctacatcc ccacctggc cgtgctggtc atgcaggatc 960
ccagcatgaa ccttcagggg ctggctgtgg gcaatggact ctctctctat gacgagaatg 1020
acaactccct ggtctacttt gcctactacc atggccttct ggggaacagg ctttgggtctt 1080
ctctccagac ccaactgctg tctcaaaaca agtgttaact ctatgacaac aaagacctgg 1140
aatgcgtgac caatcttcag gaagtggccc gcatcgtggg caactctggc ctcaacatct 1200
acaatctcta tgccccgtgt gctggagggg tgcccagcca ttttaggtat gagaaggaca 1260

```

ctgttgtggt ccaggatttg ggcaacatct tcaactgcct gccactcaag cggatgtggc 1320
 atcaggcact gctgcgctca ggggataaag tgcgcatgga cccccctgc accaacacaa 1380
 cagctgcttc cacctacctc aacaacccgt acgtgcggaa ggccctcaac atccccgagc 1440
 agctgccaca atgggacatg tgcaactttc tggtaaactt acagtaccgc cgtctctacc 1500
 gaagcatgaa ctcccagtat ctgaagctgc ttagctcaca gaaataccag atcctattat 1560
 ataatggaga ttagacatg gcctgcaatt tcatggggga tgagtggttt gtggattccc 1620
 tcaaccagaa gatggagggtg cagcgccggc cctggttagt gaagtacggg gacagcgggg 1680
 agcagattgc cggcttcgtg aaggagttct cccacatcgc ctttctcag atcaagggcg 1740
 ccggccacat ggttcccacc gacaagcccc tcgtgcctt caccatgttc tcccgttcc 1800
 tgaacaagca gccatactga tgaccacagc aaccagctcc acggcctgat gcagcccctc 1860
 ccagcctctc ccgctaggag agtcctcttc taagcaaagt gcccctgcag gccgggttct 1920
 gccgccagga ctgccccctt cccagagccc tgtacatccc agactgggcc cagggtctcc 1980
 catagacagc ctgggggcaa gttagcaatt tattcccga gcagttctg aatggggtgg 2040
 cctggccccct tctctgctta aagaatgccc tttatgatgc actgattcca tcccaggaac 2100
 ccaacagagc tcaggacagc ccacaggag gtggtggacg gactgtaatt gatagattga 2160
 ttatggaatt aaattgggta cagcttcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaa 2208

<210> 45

<211> 481

<212> PRT

<213> 智人

<400> 45

Met	Thr	Ser	Ser	Pro	Arg	Ala	Pro	Pro	Gly	Glu	Gln	Gly	Arg	Gly	Gly
1			5						10					15	
Ala	Glu	Met	Ile	Arg	Ala	Ala	Pro	Pro	Pro	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu
			20						25					30	
Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Val	Ser	Trp	Ala	Ser	Arg	Gly	Glu	Ala	Ala	Pro
			35						40					45	
Asp	Gln	Asp	Glu	Ile	Gln	Arg	Leu	Pro	Gly	Leu	Ala	Lys	Gln	Pro	Ser
			50						55					60	
Phe	Arg	Gln	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Leu	Lys	Gly	Ser	Gly	Ser	Lys	His	Leu
65							70				75				80
His	Tyr	Trp	Phe	Val	Glu	Ser	Gln	Lys	Asp	Pro	Glu	Asn	Ser	Pro	Val
							85							90	95
Val	Leu	Trp	Leu	Asn	Gly	Gly	Pro	Gly	Cys	Ser	Ser	Leu	Asp	Gly	Leu
							100							105	110
Leu	Thr	Glu	His	Gly	Pro	Phe	Leu	Ile	Ala	Asn	Val	Leu	Tyr	Leu	Glu
							115							120	125
Ser	Pro	Ala	Gly	Val	Gly	Phe	Ser	Tyr	Ser	Asp	Asp	Lys	Phe	Tyr	Ala
							130							135	140

Thr Asn Asp Thr Glu Val Ala Gln Ser Asn Phe Glu Ala Leu Gln Asp			
145	150	155	160
Phe Phe Arg Leu Phe Pro Glu Tyr Lys Asn Asn Lys Leu Phe Leu Thr			
	165	170	175
Gly Glu Ser Tyr Ala Gly Ile Tyr Ile Pro Thr Leu Ala Val Leu Val			
	180	185	190
Met Gln Asp Pro Ser Met Asn Leu Gln Gly Leu Ala Val Gly Asn Gly			
	195	200	205
Leu Ser Ser Tyr Glu Gln Asn Asp Asn Ser Leu Val Tyr Phe Ala Tyr			
	210	215	220
Tyr His Gly Leu Leu Gly Asn Arg Leu Trp Ser Ser Leu Gln Thr His			
225	230	235	240
Cys Cys Ser Gln Asn Lys Cys Asn Phe Tyr Asp Asn Lys Asp Leu Glu			
	245	250	255
Cys Val Thr Asn Leu Gln Glu Val Ala Arg Ile Val Gly Asn Ser Gly			
	260	265	270
Leu Asn Ile Tyr Asn Leu Tyr Ala Pro Cys Ala Gly Gly Val Pro Ser			
	275	280	285
His Phe Arg Tyr Glu Lys Asp Thr Val Val Val Gln Asp Leu Gly Asn			
	290	295	300
Ile Phe Thr Arg Leu Pro Leu Lys Arg Met Trp His Gln Ala Leu Leu			
305	310	315	320
Arg Ser Gly Asp Lys Val Arg Met Asp Pro Pro Cys Thr Asn Thr Thr			
	325	330	335
Ala Ala Ser Thr Tyr Leu Asn Asn Pro Tyr Val Arg Lys Ala Leu Asn			
	340	345	350
Ile Pro Glu Gln Leu Pro Gln Trp Asp Met Cys Asn Phe Leu Val Asn			
	355	360	365
Leu Gln Tyr Arg Arg Leu Tyr Arg Ser Met Asn Ser Gln Tyr Leu Lys			
	370	375	380
Leu Leu Ser Ser Gln Lys Tyr Gln Ile Leu Leu Tyr Asn Gly Asp Val			
385	390	395	400
Asp Met Ala Cys Asn Phe Met Gly Asp Glu Trp Phe Val Asp Ser Leu			
	405	410	415
Asn Gln Lys Met Glu Val Gln Arg Arg Pro Trp Leu Val Lys Tyr Gly			
	420	425	430
Asp Ser Gly Glu Gln Ile Ala Gly Phe Val Lys Glu Phe Ser His Ile			
	435	440	445
Ala Phe Leu Thr Ile Lys Gly Ala Gly His Met Val Pro Thr Asp Lys			

450	455	460
Pro Leu Ala Ala Phe Thr Met Phe Ser Arg Phe Leu Asn Lys Gln Pro		
465	470	475 480
Tyr		
<210> 46		
<211> 3945		
<212> DNA		
<213> 智人		
<400> 46		
ggggcggggc cgggagggtg cttagggccg gggctggccc aggctacggc ggctgcaggg 60		
ctccggcaac cgctccggca acgccaaccg ctccgctgcg cgcaggctgg gctgcaggct 120		
ctcggctgca gcgctgggct ggtgtgcagt ggtgcgacca cggctcacgg cagcctcagc 180		
caccagatg taagcgatct ggttcccacc tcagctctcc gagtagtgct ttcaggccta 240		
tggagagcag cttgcgtggg ctgggcctgc agtacctggt ttgcatagat gattggcagg 300		
tggatctagg atccggcttc caacatgttg cagctctggg cctccctctg ctgcctgctg 360		
gtgttggcca atgcccggag caggccctct ttccatcccc tgtcggatga gctggtcaac 420		
tatgtcaaca aacggaatac cacgtggcag gccgggcaca acttctacaa cgtggacatg 480		
agctacttga agaggctatg tggtagcttc ctgggtgggc ccaagccacc ccagagagtt 540		
atgtttaccg aggacctgaa gctgcctgca agcttcgatg cacgggaaca atggccacag 600		
tgtcccacca tcaaagagat cagagaccag ggctcctgtg gctcctgctg ggccttcggg 660		
gctgtggaag ccatctctga ccgcatctgc atccacacca atgcgcacgt cagcgtggag 720		
gtgtcggcgg aggacctgct cacatgctgt ggcagcatgt gtggggacgg ctgtaatggt 780		
ggctatcctg ctgaagcttg gaacttctgg acaagaaaag gcctggtttc tggtagcctc 840		
tatgaatccc atgtaggggtg cagaccgtac tccatccctc cctgtgagca ccacgtcaac 900		
ggctcccggc ccccatgcac gggggaggga gatacccca agtgtagcaa gatctgtgag 960		
cctggctaca gcccagaccta caaacaggac aagcactacg gatacaattc ctacagcgctc 1020		
tccaatagcg agaaggacat catggccgag atctacaaaa acggccccgt ggaggagact 1080		
ttctctgtgt attcggactt cctgctctac aagtcaggag tgtaccaaca cgtcacggga 1140		
gagatgatgg gtggccatgc catccgcata ctgggctggg gagtggagaa tggcacaccc 1200		
tactggctgg ttgccaactc ctggaacact gactggggtg acaatggctt ctttaaaata 1260		
ctcagaggac aggatcactg tggaatcgaa tcagaagtgg ttgctggaat tccacgcacc 1320		
gatcagtact gggaaaagat ctaatctgcc gtgggcctgt cgtgccagtc ctgggggcga 1380		
gatcggggta gaaatgcatt ttattcttta agttcacgta agatacaagt ttcagacagg 1440		
gtctgaagga ctggattggc caaacatcag acctgtcttc caaggagacc aagtcttggtc 1500		
tacatcccag cctgtgggta cagtgcagac aggccatgtg agccaccgct gccagcacag 1560		
agcgtccttc cccctgtaga ctagtgcctg agggagtacc tgctgcecca gctgactgtg 1620		
gccccctccg tgatccatcc atctccaggg agcaagacag agacgcagga atggaaagcg 1680		
gagttcctaa caggatgaaa gttcccccat cagttcccc agtacctcca agcaagtagc 1740		
tttccacatt tgtcacagaa atcagaggag agacggtgtt gggagccctt tggagaacgc 1800		

cagtctccca ggccccctgc atctatcgag tttgcaatgt cacaacctct ctgatcttgt 1860
 gctcagcatg attctttaat agaagtttta tttttctgtg cactctgcta atcatgtggg 1920
 tgagccagtg gaacagcggg agacctgtgc tagttttaca gattgcctcc ttatgacgcg 1980
 gctcaaaagg aaaccaagtg gtcaggagtt gtttctgacc cactgatctc tactaccaca 2040
 aggaaaatag tttaggagaa accagctttt actgtttttg aaaaattaca gcttcaccct 2100
 gtcaagttaa caaggaatgc ctgtgccaat aaaagttttc tccaacttga agtctactct 2160
 gatgggatct cagatccttt gtcactgcct atagacttgt agctgctgtc tctctttgtc 2220
 cctgcagaga atcacgtcct ggaactgcat gttcttgcca ctcttgggac ttcactctaa 2280
 cttctcgctg cccagcccat gttttcaacc atggcatecc tcccccaatt agttccctgt 2340
 catcctcgtc aaccttctct gtaagtgcct ggtaagcttg cccttgctta agaactcaaa 2400
 acatagctgt gctctatttt tttgttgttg ttgtgactga cagagtgaga ttccgtctcc 2460
 caggctggag tgcagtggcg ccttctcage tcaactgcaac ctgcagctc ctagattcaa 2520
 gcgattctcc tgcttcagcc ttccgagtag ctgggatgac aggcactcac caatatgcct 2580
 gggtaatttt tgtattttta agtacataca ggatttcacc atgttgcca ggctagtctc 2640
 aaactcccgg cctcaggtgg tctgcctgcc tcagcctccc aaagtgttg gattacaggc 2700
 gtgagccact gggccctgcc tgtatttttt atcagccaca aatccagcaa caagctgagg 2760
 attcagctca taaaacaggc ttggtgtctt ggtgatctca cataaccaag atgctacccc 2820
 gtggggaacc acatccccct ggatgccctc cagccttggg ttgggctgga gtcaggcct 2880
 gtatacagta ttttgaattt gtatgccact ggtttgcatt gctggtcagg aactctagt 2940
 ctttgcatag ccctggttta gaaacatgtt atagcagttc ttggtataga gcaaactaga 3000
 agaaccagca atcatccac tgtcctgcca aggtacacct cagtactccc ctteccaact 3060
 gaagtggat gaggctagct ctttcaaaa gcattcaagt ttggcttctg atgtgactca 3120
 gaatttagga accagatgct agatcaaata agctctgaaa atctgaggaa cattgtagga 3180
 aaggtttgtt aagcatctct taagtccat gatgagcata acagccggcc gtcgtggctc 3240
 acgcctgtaa tcccagcact ttgggaggcc aaggtgggag gatgacaagg tcaggagtct 3300
 aagaccagcc tggccaacat gctgaaacct cacctctact aaaaatacaa aaattagctg 3360
 ggcatgggtg cacatgcctg taatcccagc tacttgggag gctgaggcag gagaatcgct 3420
 tgaacccggg aggcggaggt tgcagtgagc caagacagt ccagtgcact ccagcctcgg 3480
 tgacagcgca aggcctcgtc tcaataatta aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaggccgggc 3540
 gcagtggctc aagcctgtaa tcccagcact ttgggaggct gaggcgggca gatcacctga 3600
 ggtcaggagt tttgagatca gccttgcaa cacggtgaaa cccatctct actaaaaata 3660
 caaaattagc caagcatgct ggcacatgcc tgtaatecca gctactcggg aggctgaggt 3720
 acgagaatcg cttgaacctg ggaggcagag gatgcagtga gccgagatca cgccattgca 3780
 ctccagcctg ggggacaaga gtgaatctgt gtctcacaa aaaaaaaaaa aaaaagaaag 3840
 atgettaaca aaggttacca taagccacaa attcataacc acttatectt ccagtttcaa 3900
 gtagaatata ttcataacct caataaagtt ctccctgctc ccaa 3945

<210> 47

<211> 339

<212> PRT

<213> 智人

<400> 47

```

Met Trp Gln Leu Trp Ala Ser Leu Cys Cys Leu Leu Val Leu Ala Asn
1           5           10           15
Ala Arg Ser Arg Pro Ser Phe His Pro Leu Ser Asp Glu Leu Val Asn
20           25           30
Tyr Val Asn Lys Arg Asn Thr Thr Trp Gln Ala Gly His Asn Phe Tyr
35           40           45
Asn Val Asp Met Ser Tyr Leu Lys Arg Leu Cys Gly Thr Phe Leu Gly
50           55           60
Gly Pro Lys Pro Pro Gln Arg Val Met Phe Thr Glu Asp Leu Lys Leu
65           70           75           80
Pro Ala Ser Phe Asp Ala Arg Glu Gln Trp Pro Gln Cys Pro Thr Ile
85           90           95
Lys Glu Ile Arg Asp Gln Gly Ser Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Gly
100          105          110
Ala Val Glu Ala Ile Ser Asp Arg Ile Cys Ile His Thr Asn Ala His
115          120          125
Val Ser Val Glu Val Ser Ala Glu Asp Leu Leu Thr Cys Cys Gly Ser
130          135          140
Met Cys Gly Asp Gly Cys Asn Gly Gly Tyr Pro Ala Glu Ala Trp Asn
145          150          155          160
Phe Trp Thr Arg Lys Gly Leu Val Ser Gly Gly Leu Tyr Glu Ser His
165          170          175
Val Gly Cys Arg Pro Tyr Ser Ile Pro Pro Cys Glu His His Val Asn
180          185          190
Gly Ser Arg Pro Pro Cys Thr Gly Glu Gly Asp Thr Pro Lys Cys Ser
195          200          205
Lys Ile Cys Glu Pro Gly Tyr Ser Pro Thr Tyr Lys Gln Asp Lys His
210          215          220
Tyr Gly Tyr Asn Ser Tyr Ser Val Ser Asn Ser Glu Lys Asp Ile Met
225          230          235          240
Ala Glu Ile Tyr Lys Asn Gly Pro Val Glu Gly Ala Phe Ser Val Tyr
245          250          255
Ser Asp Phe Leu Leu Tyr Lys Ser Gly Val Tyr Gln His Val Thr Gly
260          265          270
Glu Met Met Gly Gly His Ala Ile Arg Ile Leu Gly Trp Gly Val Glu
275          280          285
Asn Gly Thr Pro Tyr Trp Leu Val Ala Asn Ser Trp Asn Thr Asp Trp

```

290	295	300	
Gly Asp Asn Gly Phe Phe Lys Ile Leu Arg Gly Gln Asp His Cys Gly			
305	310	315	320
Ile Glu Ser Glu Val Val Ala Gly Ile Pro Arg Thr Asp Gln Tyr Trp			
	325	330	335
Glu Lys Ile			
<210> 48			
<211> 3902			
<212> DNA			
<213> 智人			
<400> 48			
ggggcggggc cgggagggta cttagggccg gggtctggccc aggctacggc ggctgcaggg 60			
ctccggcaac cgctccggca acgccaaccg ctccgtctgc cgcaggctgg gctgcaggct 120			
ctcggctgca gcgctgggtg tcttcaggcc tatggagagc agcttgctg ggctgggcct 180			
gcagtacctg gtttgcatag atgattggca ggtgggcagc acggggaagg acctgtgagt 240			
ggccaacctg gttcagggtg atctaggatc cggtctccaa catgtggcag ctctgggcct 300			
ccctctgctg cctgctgggt ttggccaatg cccggagcag gccctcttcc catccctgt 360			
cggatgagct ggtcaactat gtcaacaaac ggaataccac gtggcaggcc gggcacaact 420			
tctacaacgt ggacatgagc tacttgaaga ggctatgtgg taccttctct ggtgggcccc 480			
agccacccca gagagttagt tttaccgagg acctgaagct gcctgcaagc ttcgatgcac 540			
gggaacaatg gccacagtgt cccaccatca aagagatcag agaccagggc tctgtggct 600			
cctgctgggc cttcggggct gtggaagcca tctctgaccg gatctgcac cacaccaatg 660			
cgcacgtcag cgtggagggt tcggcggagg acctgtctac atgctgtggc agcatgtgtg 720			
gggacggctg taatggtggc tatcctgctg aagcttggaa cttctggaca agaaaaggcc 780			
tggtttcttg tggcctctat gaatcccatg tagggtgcag accgtactcc atccctccct 840			
gtgagcacca cgtcaacggc tcccggcccc catgcacggg ggaggagat accccaagt 900			
gtagcaagat ctgtgagcct ggctacagcc cgacctaca acaggacaag cactacggat 960			
acaattccta cagcgtctcc aatagcgaga aggacatcat ggccgagatc taaaaaacg 1020			
gccccgtgga gggagcttcc tctgtgtatt cggacttctt gctctacaag tcaggagtgt 1080			
accaaacagt caccggagag atgatgggtg gccatgcat ccgcatcctg ggctggggag 1140			
tggagaatgg cacaccctac tggtgtggtt ccaactctg gaacactgac tggggtgaca 1200			
atggcttctt taaaatactc agaggacagg atcactgtgg aatcgaatca gaagtgtgtg 1260			
ctggaattcc acgcaccgat cagtactggg aaaagatcta atctgccgtg ggctgtctgt 1320			
gccagtccct ggggcgagat cggggtagaa atgcatttta ttctttaagt tcacgtaaga 1380			
tacaagtttc agacagggtc tgaaggactg gatttgccaa acatcagacc tgtcttccaa 1440			
ggagaccaag tcttggttac atcccagcct gtggttacag tgcagacagg ccatgtgagc 1500			
caccgtgcc agcacagagc gtcttcccc ctgtagacta gtgccgtagg gactacctgc 1560			
tgccccagct gactgtggcc cctccgtga tccatccatc tccagggagc aagacagaga 1620			
cgcaggaatg gaaagcggag ttcctaacag gatgaaagtt ccccatcag tccccagc 1680			

acctccaagc aagtagcttt ccacatttgt cacagaaatc agaggagaga cggtgttggg 1740
 agcccttttg agaacgccag tctcccaggc cccctgcac tatcgagttt gcaatgtcac 1800
 aacctctctg atcttgtgct cagcatgatt ctttaataga agttttatct tttcgtgcac 1860
 tctgctaatac atgtgggtga gccagtggaa cagcgggaga cctgtgctag ttttacagat 1920
 tgccctcctta tgacgcggct caaaaggaaa ccaagtggctc aggagtgtgt tctgacctac 1980
 tgatctctac taccacaagg aaaatagttt aggagaaacc agcttttact gtttttgaaa 2040
 aattacagct tcacctgtc aagttaacaa ggaatgcctg tgccaataaa agttttctcc 2100
 aacttgaagt ctactctgat gggatctcag atcctttgtc actgcctata gacttgtagc 2160
 tgctgtctct ctttgtccct gcagagaatc acgtcctgga actgcatgtt cttgcgactc 2220
 ttgggacttc atcttaactt ctcgtgccc cagccatgtt ttcaacctg gcacctcc 2280
 cccaattagt tccctgtcat cctcgtcaac cttctctgta agtgcttgtt aagcttgccc 2340
 ttgcttaaga actcaaaaca tagctgtgct ctatcttttt gttgttgttg tgactgacag 2400
 agtgagattc cgtctcccag gctggagtgc agtggcgctc tctcagctca ctgcaacctg 2460
 cagcctccta gattcaagcg attctcctgc ttcagcctc cgagtagctg ggatgacagg 2520
 cactaccaaa tatgcctggg taatttttgt atttttaagt acatacagga tttccacctg 2580
 ttggccaggc tagtttcaaa ctcccggcct caggtgtgtc gcctgcctca gcctcccaaa 2640
 gtgttgggat tacaggcgtg agccactggg ccctgcctgt attttttacc agccacaaat 2700
 ccagcaacaa gctgaggatt cagctcataa aacagccttg gtgtcttggt gatctcacat 2760
 aaccaagatg ctaccccggt gggaaccaca tcccctgga tgccctccag ccttggtttg 2820
 ggctggagtc agggcctgta tacagtattt tgaatttgta tgccactggt ttgcattgct 2880
 ggtcaggaac tctagtgtt tgcatagccc tggtttagaa acatgttata gcagttcttg 2940
 gtatagagca aactagaaga accagcaatc attccactgt cctgccaagg tacacctcag 3000
 tactccccct cccaactgaa gtggtatgag gctagctctt tccaaaagca ttcaagtttg 3060
 gcttctgatg tgactcagaa ttaggaacc agatgctaga tcaaataagc tctgaaaatc 3120
 tgaggaacat ttagaggaaag gtttgtaaag catctcttaa gtgccatgat gagcataaca 3180
 gccggccgtc gtggctcacg cctgtaatcc cagcactttg ggaggccaag gtgggaggat 3240
 gacaaggcca ggagttcaag accagcctgg ccaacatgct gaaacctcac ctctactaaa 3300
 aatacaaaaa ttagctgggc atggtggcac atgcctgtaa tcccagctac ttgggaggct 3360
 gaggcaggag aatcgcttga acccgggagg cggaggttgc agtgagccaa gacagtgcc 3420
 gtgcaactca gcctcggta cagcgcaagg ctccgtctca ataattaaaa aaaaaaaaaa 3480
 aaaaaaaaaa gccgggcgca gtggtcgaag cctgtaatcc cagcactttg ggaggctgag 3540
 gcgggcagat cacctgaggt caggagtttt gagatcagcc ttggcaacac ggtgaaaccc 3600
 catctctact aaaaatacaa aattagccaa gcatgctggc acatgcctgt aatcccagct 3660
 actcgggagg ctgaggtacg agaatcgtt gaacctggga ggcagaggat gcagttagcc 3720
 gagatcacgc cattgcactc cagcctgggg gacaagagt aatctgtgtc tcacaaaaaa 3780
 aaaaaagaaa aagaaagatg cttaacaaag gttaccataa gccacaaatt cataaccact 3840
 tatccttcca gtttcaagta gaatatattc ataacctcaa taaagttctc cctgctccca 3900
 aa 3902
 <210> 49

<211> 339

<212> PRT

<213> 智人

<400> 49

Met	Trp	Gln	Leu	Trp	Ala	Ser	Leu	Cys	Cys	Leu	Leu	Val	Leu	Ala	Asn
1			5					10						15	
Ala	Arg	Ser	Arg	Pro	Ser	Phe	His	Pro	Leu	Ser	Asp	Glu	Leu	Val	Asn
			20					25						30	
Tyr	Val	Asn	Lys	Arg	Asn	Thr	Thr	Trp	Gln	Ala	Gly	His	Asn	Phe	Tyr
		35						40						45	
Asn	Val	Asp	Met	Ser	Tyr	Leu	Lys	Arg	Leu	Cys	Gly	Thr	Phe	Leu	Gly
		50						55						60	
Gly	Pro	Lys	Pro	Pro	Gln	Arg	Val	Met	Phe	Thr	Glu	Asp	Leu	Lys	Leu
65					70					75					80
Pro	Ala	Ser	Phe	Asp	Ala	Arg	Glu	Gln	Trp	Pro	Gln	Cys	Pro	Thr	Ile
					85					90					95
Lys	Glu	Ile	Arg	Asp	Gln	Gly	Ser	Cys	Gly	Ser	Cys	Trp	Ala	Phe	Gly
					100					105					110
Ala	Val	Glu	Ala	Ile	Ser	Asp	Arg	Ile	Cys	Ile	His	Thr	Asn	Ala	His
					115					120					125
Val	Ser	Val	Glu	Val	Ser	Ala	Glu	Asp	Leu	Leu	Thr	Cys	Cys	Gly	Ser
									130					135	140
Met	Cys	Gly	Asp	Gly	Cys	Asn	Gly	Gly	Tyr	Pro	Ala	Glu	Ala	Trp	Asn
145						150					155				160
Phe	Trp	Thr	Arg	Lys	Gly	Leu	Val	Ser	Gly	Gly	Leu	Tyr	Glu	Ser	His
					165						170				175
Val	Gly	Cys	Arg	Pro	Tyr	Ser	Ile	Pro	Pro	Cys	Glu	His	His	Val	Asn
					180						185				190
Gly	Ser	Arg	Pro	Pro	Cys	Thr	Gly	Glu	Gly	Asp	Thr	Pro	Lys	Cys	Ser
					195						200				205
Lys	Ile	Cys	Glu	Pro	Gly	Tyr	Ser	Pro	Thr	Tyr	Lys	Gln	Asp	Lys	His
					210						215				220
Tyr	Gly	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Ser	Val	Ser	Asn	Ser	Glu	Lys	Asp	Ile	Met
225						230					235				240
Ala	Glu	Ile	Tyr	Lys	Asn	Gly	Pro	Val	Glu	Gly	Ala	Phe	Ser	Val	Tyr
					245						250				255
Ser	Asp	Phe	Leu	Leu	Tyr	Lys	Ser	Gly	Val	Tyr	Gln	His	Val	Thr	Gly
					260						265				270
Glu	Met	Met	Gly	Gly	His	Ala	Ile	Arg	Ile	Leu	Gly	Trp	Gly	Val	Glu

275	280	285
Asn Gly Thr Pro Tyr Trp	Leu Val Ala Asn Ser	Trp Asn Thr Asp Trp
290	295	300
Gly Asp Asn Gly Phe Phe	Lys Ile Leu Arg Gly	Gln Asp His Cys Gly
305	310	315
Ile Glu Ser Glu Val Val	Ala Gly Ile Pro Arg	Thr Asp Gln Tyr Trp
325	330	335
Glu Lys Ile		
<210> 50		
<211> 3871		
<212> DNA		
<213> 智人		
<400> 50		
ggggcggggc cgggagggtg cttagggccg gggtctggccc	aggctacggc ggctgcaggg	60
ctccggcaac cgctccggca acgccaaccg ctccgtgcg	cgcaggctgg gctgcaggct	120
ctcggctgca gcgtgggct ggtgtgcagt ggtgcgacca	cggctcacgg cagcctcagc	180
caccagatg taagcgtct ggttcccacc tcagcctccc	gagtagtgga tctaggatcc	240
ggcttccaac atgtggcagc tctgggcctc cctctgctgc	ctgctgggtg tggccaatgc	300
ccggagcagg cctcttttcc atcccctgtc ggatgagctg	gtcaactatg tcaacaaacg	360
gaataccacg tggcaggccg ggcacaactt ctacaacgtg	gacatgagct acttgaagag	420
gctatgtggg accttcttgg gtgggcccac gccacccag	agagttatgt ttaccgagga	480
cctgaagctg cctgcaagct tcgatgcacg ggaacaatgg	ccacagtgtc ccaccatcaa	540
agagatcaga gaccagggct cctgtggctc ctgctgggcc	ttcggggctg tggaagccat	600
ctctgaccgg atctgcatcc acaccaatgc gcacgtcagc	gtggagggtg cggcggagga	660
cctgctcaca tgctgtggca gcatgtgtgg ggacggctgt	aatgggtggc atcctgctga	720
agcttggaac ttctggacaa gaaaaggcct ggtttctggt	ggcctctatg aatcccatgt	780
agggtgcaga ccgtactcca tccctccctg tgagcaccac	gtcaacggct cccggccccc	840
atgcacgggg gagggagata cccccaagt tagcaagatc	tgtgagcctg gctacagccc	900
gacctacaaa caggacaagc actacggata caattcctac	agcgtctcca atagcgagaa	960
ggacatcatg gccgagatct acaaaaacgg ccccgtagg	ggagctttct ctgtgtattc	1020
ggacttcctg ctctacaagt caggagtgtg ccaacacgtc	accggagaga tgatgggtgg	1080
ccatgccatc cgcacccctg gctggggagt ggagaatggc	acaccctact ggctgggtgc	1140
caactcctgg aacactgact ggggtgacaa tggtctcttt	aaaatactca gaggacagga	1200
tactgtgga atcgaatcag aagtgggtggc tggaattcca	cgcaccgatc agtactggga	1260
aaagatctaa tctgccgtgg gcctgtcgtg ccagtccctg	gggagatc ggggtagaaa	1320
tgcattttat tctttaagtt cacgtaagat acaagtttca	gacagggtct gaaggactgg	1380
attggccaaa catcagacct gtcttccaag gagaccaagt	cctggctaca tcccagcctg	1440
tggttacagt gcagacaggc catgtgagcc accgtgccca	gcacagagcg tccttcccc	1500
tgtagactag tgccgtaggg agtacctgct gcccagctg	actgtggccc cctccgtgat	1560

```

ccatccatct ccagggagca agacagagac gcaggaatgg aaagcggagt tcctaacagg 1620
atgaaagttc ccccatcagt tccccagta cctccaagca agtagctttc cacatttgte 1680
acagaaatca gaggagagac ggtgttgga gccctttgga gaacgccagt ctcccaggcc 1740
ccctgcatct atcgagtttg caatgtcaca acctctctga tcttggtgctc agcatgattc 1800
tttaatagaa gttttatttt ttcgtgcaact ctgctaataca tgtgggtgag ccagtggaac 1860
agcgggagac ctgtgctagt ttacagatt gcctccttat gacgcggctc aaaaggaaac 1920
caagtggtea ggagttgttt ctgaccact gatctctact accacaagga aaatagttta 1980
ggagaaacca gcttttactg ttttgaaaa attacagctt caccctgtca agttaacaag 2040
gaatgcctgt gccaaataaaa gttttctcca acttgaagtc tactctgatg ggatctcaga 2100
tcctttgtca ctgcctatag acttgtagct gctgtctctc tttgtccctg cagagaatca 2160
cgtcctggaa ctgcatgttc ttgcgactct tgggaactca tcttaacttc tcgctgcccc 2220
agccatgttt tcaaccatgg catcctccc ccaattagtt cctgtctatc ctgctcaacc 2280
ttctctgtaa gtgcctggta agcttgccct tgettaagaa ctcaaaacat agctgtgctc 2340
tatttttttg ttgttgttgt gactgacaga gtgagattcc gtctcccagg ctggagtgea 2400
gtggcgctt ctgagctcac tgcaacctgc agcctcctag attcaagcga ttctctgct 2460
tcagccttcc gagtagctgg gatgacaggc actcaccaat atgcctgggt aatttttgta 2520
tttttaagta catacaggat ttcaccatgt tggccaggct agtttcaaac tcccgccctc 2580
aggtggctct cctgcctcag cctcccaaag tgttgggatt acaggcgtga gccactgggc 2640
cctgcctgta ttttttatca gccacaaatc cagcaacaag ctgaggatte agctcataaa 2700
acaggcttgg tgtcttgggt atctcacata accaagatgc taccctgtgg ggaaccacat 2760
ccccctggat gccctccagc ctgtgtttgg gctggagtca gggcctgtat acagtatttt 2820
gaatttgat gccactggtt tgcattgctg gtcaggaact ctagtgcttt gcatagccct 2880
ggtttagaaa catgttatag cagttcttgg tatagagcaa actagaagaa ccagcaatca 2940
ttccactgtc ctgccaaggt acacctcagt actcccttc ccaactgaag tggatatgagg 3000
ctagctcttt ccaaaagcat tcaagtttgg cttctgatgt gactcagaat ttaggaacca 3060
gatgctagat caaataagct ctgaaaatct gaggaacatt gtaggaaagg tttgttaagc 3120
atctcttaag tgccatgatg agcataacag ccggccgtcg tggctcacgc ctgtaatccc 3180
agcactttgg gaggccaagg tgggaggatg acaaggctcag gatttcaaga ccagcctggc 3240
caacatgctg aaacctcacc tctactaaaa atacaaaaat tagctgggca tgggtggcaca 3300
tgctgtaat ccagctact tgggaggctg aggcaggaga atcgcttgaa cccgggaggc 3360
ggaggttgca gtgagccaag acagtgccag tgcaactccag cctcggtgac agcgcaaggc 3420
tccgtctcaa taattaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaagg ccgggcgcag tggctcaagc 3480
ctgtaatccc agcactttgg gaggetgagg cgggcagatc acctgaggte aggagttttg 3540
agatcagcct tggcaacacg gtgaaacccc atctctacta aaaatacaaa attagccaag 3600
catgctggca catgcctgta atcccageta ctcgggaggc tgaggtacga gaatcgcttg 3660
aacctgggag gcagaggatg cagtgagccg agatcacgcc attgcactcc agcctggggg 3720
acaagagtga atctgtgtct caccaaaaaa aaaaagaaaa agaaagatgc ttaacaaagg 3780
ttaccataag ccacaaatc ataaccactt atccttcag tttcaagtag aatatattca 3840
taacctcaat aaagtctctc ctgctcccaa a 3871

```

<210> 51

<211> 339

<212> PRT

<213> 智人

<400> 51

Met	Trp	Gln	Leu	Trp	Ala	Ser	Leu	Cys	Cys	Leu	Leu	Val	Leu	Ala	Asn
1				5					10					15	
Ala	Arg	Ser	Arg	Pro	Ser	Phe	His	Pro	Leu	Ser	Asp	Glu	Leu	Val	Asn
			20					25					30		
Tyr	Val	Asn	Lys	Arg	Asn	Thr	Thr	Trp	Gln	Ala	Gly	His	Asn	Phe	Tyr
		35				40					45				
Asn	Val	Asp	Met	Ser	Tyr	Leu	Lys	Arg	Leu	Cys	Gly	Thr	Phe	Leu	Gly
	50					55				60					
Gly	Pro	Lys	Pro	Pro	Gln	Arg	Val	Met	Phe	Thr	Glu	Asp	Leu	Lys	Leu
65					70				75					80	
Pro	Ala	Ser	Phe	Asp	Ala	Arg	Glu	Gln	Trp	Pro	Gln	Cys	Pro	Thr	Ile
				85				90						95	
Lys	Glu	Ile	Arg	Asp	Gln	Gly	Ser	Cys	Gly	Ser	Cys	Trp	Ala	Phe	Gly
			100					105					110		
Ala	Val	Glu	Ala	Ile	Ser	Asp	Arg	Ile	Cys	Ile	His	Thr	Asn	Ala	His
			115					120					125		
Val	Ser	Val	Glu	Val	Ser	Ala	Glu	Asp	Leu	Leu	Thr	Cys	Cys	Gly	Ser
			130					135					140		
Met	Cys	Gly	Asp	Gly	Cys	Asn	Gly	Gly	Tyr	Pro	Ala	Glu	Ala	Trp	Asn
145					150					155				160	
Phe	Trp	Thr	Arg	Lys	Gly	Leu	Val	Ser	Gly	Gly	Leu	Tyr	Glu	Ser	His
			165						170					175	
Val	Gly	Cys	Arg	Pro	Tyr	Ser	Ile	Pro	Pro	Cys	Glu	His	His	Val	Asn
			180					185					190		
Gly	Ser	Arg	Pro	Pro	Cys	Thr	Gly	Glu	Gly	Asp	Thr	Pro	Lys	Cys	Ser
		195					200						205		
Lys	Ile	Cys	Glu	Pro	Gly	Tyr	Ser	Pro	Thr	Tyr	Lys	Gln	Asp	Lys	His
	210					215					220				
Tyr	Gly	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Ser	Val	Ser	Asn	Ser	Glu	Lys	Asp	Ile	Met
225				230						235				240	
Ala	Glu	Ile	Tyr	Lys	Asn	Gly	Pro	Val	Glu	Gly	Ala	Phe	Ser	Val	Tyr
			245						250					255	
Ser	Asp	Phe	Leu	Leu	Tyr	Lys	Ser	Gly	Val	Tyr	Gln	His	Val	Thr	Gly
			260					265						270	

Glu Met Met Gly Gly His Ala Ile Arg Ile Leu Gly Trp Gly Val Glu
 275 280 285
 Asn Gly Thr Pro Tyr Trp Leu Val Ala Asn Ser Trp Asn Thr Asp Trp
 290 295 300
 Gly Asp Asn Gly Phe Phe Lys Ile Leu Arg Gly Gln Asp His Cys Gly
 305 310 315 320
 Ile Glu Ser Glu Val Val Ala Gly Ile Pro Arg Thr Asp Gln Tyr Trp
 325 330 335

Glu Lys Ile

<210> 52

<211> 3857

<212> DNA

<213> 智人

<400> 52

```

ggggcggggc cgaggaggta ctagggccg gggctggccc aggctacggc ggctgcaggg 60
ctccggcaac cgctccggca acgccaaccg ctccgctgcg cgcaggctgg gctgcaggct 120
ctcggctgca gcgctgggtg tcttcaggcc tatggagagc agcttgctg ggctgggcct 180
gcagtacctg gtttgcatag atgattggca ggtggatcta ggatccggct tccaacatgt 240
ggcagctctg ggctccctc tgctgcctgc tgggtgtggc caatgcccgg agcaggccct 300
ctttccatcc cctgtcggat gagctggtca actatgtcaa caaacggaat accacgtggc 360
aggccgggca caacttctac aacgtggaca tgagctactt gaagaggcta tgtgtgtacct 420
tcttgggtgg gccaagcca cccagagag ttatgtttac cgaggacctg aagctgcctg 480
caagcttcga tgcacgggaa caatggccac agtgtccac catcaaagag atcagagacc 540
agggtcctg tggctcctgc tgggccttcg gggctgtgga agccatctct gaccggatct 600
gcatccacac caatgcgcac gtcagcgtgg aggtgtcggc ggaggacctg ctcatatgct 660
gtggcagcat gtgtggggac ggctgtaatg gtggctatcc tgctgaagct tggaacttct 720
ggacaagaaa aggcctggtt tctgtgtggc tctatgaatc ccatgtaggg tgcagaccgt 780
actccatccc tccctgtgag caccacgtca acggtcccg gccccatgc acgggggagg 840
gagatacccc caagtgtagc aagatctgtg agcctggcta cagcccagacc tacaacagg 900
acaagcacta cggatacaat tcctacagcg tctccaatag cgagaaggac atcatggccg 960
agatctacaa aaacggcccc gtggagggag ctttctctgt gtattcggac ttctgtctct 1020
acaagtcagg agtgtaccaa cacgtcaccg gagagatgat ggggtggccat gccatccgca 1080
tcttgggctg gggagtggag aatggcacac ctaactggct ggttgccaac tcttgaaca 1140
ctgactgggg tgacaatggc ttcttttaaaa tactcagagg acaggatcac tgttgaatcg 1200
aatcagaagt ggtggctgga attccacgca ccgatcagta ctgggaaaag atctaattctg 1260
ccgtgggcct gtcgtgccag tcttgggggc gagatcgggg tagaaatgca ttttattctt 1320
taagttcacg taagatacaa gtttcagaca gggctctgaag gactggattg gccaaacatc 1380
agacctgtct tccaaggaga ccaagtctcg gctacatccc agcctgtggt tacagtgcag 1440
acaggccatg tgagccaccg ctgccagcac agagcgtcct tccccctgta gactagtgcc 1500

```

gtagggagta cctgctgccc cagctgactg tggccccctc cgtgatccat ccattctccag 1560
 ggagcaagac agagacgcag gaatggaaag cggagtccct aacaggatga aagttccccc 1620
 atcagttccc ccagtacctc caagcaagta gctttccaca ttgttcacag aaatcagagg 1680
 agagacgggtg ttgggagccc ttgggagaac gccagtctcc caggccccct gcatctatcg 1740
 agtttgcaat gtcacaacct ctctgatctt gtgctcagca tgattcttta atagaagttt 1800
 tatttttttcg tgcactctgc taatcatgtg ggtgagccag tggaacagcg ggagacctgt 1860
 gctagtttta cagattgcct ccttatgacg cggctcaaaa ggaaaccaag tggtcaggag 1920
 ttgtttctga cccactgacg tctactacca caaggaaaat agtttaggag aaaccagctt 1980
 ttactgtttt tgaaaaatta cagcttcacc ctgtcaagtt aacaaggaat gcctgtgcc 2040
 ataaaagttt tctccaactt gaagtctact ctgatgggat ctcagatcct ttgtcactgc 2100
 ctatagactt gtagctgtg tctctctttg tcctgcaga gaatcacgct ctggaactgc 2160
 atgttcttgc gactcttggg acttcatctt aacttctcgc tgccccagcc atgttttcaa 2220
 ccatggcatc cctcccccaa ttagttccct gtcatectcg tcaaccttct ctgtaagtgc 2280
 ctggtaaagt tgcccttgct taagaactca aaacatagct gtgctctatt tttttgttgt 2340
 tgttgtgact gacagagtga gattccgtct cccaggtcgg agtgcagtgg cgccttctca 2400
 gctcactgca acctgcagcc tcctagattc aagcgattct cctgcttcag ccttccgagt 2460
 agctgggatg acaggcactc accaatatgc ctgggtaatt tttgtatttt taagtacata 2520
 caggatttca ccatgttggc caggctagtt tcaaaactccc ggcctcaggt ggtctgcctg 2580
 cctcagcctc ccaaagtgtt gggattacag gcgtgagcca ctgggccctg cctgtatttt 2640
 ttatcagcca caaatccagc aacaagctga ggattcagct cataaaacag gcttggtgtc 2700
 ttggtgatct cacataacca agatgctacc ccgtggggaa ccacatcccc ctggatgccc 2760
 tccagccttg gtttgggctg gagtcagggc ctgtatacag tattttgaat ttgtatgcca 2820
 ctggtttgca ttgctggtca ggaactctag tgctttgcat agccctgggt tagaaacatg 2880
 ttatagcagt tcttgggtata gagcaaacta gaagaaccag caatcattcc actgtcctgc 2940
 caaggtacac ctcagtactc ccttcccaa ctgaagtggg atgaggctag ctctttccaa 3000
 aagcattcaa gtttggcttc tgatgtgact cagaatttag gaaccagatg ctagatcaaa 3060
 taagctctga aaatctgagg aacattgtag gaaaggtttg ttaagcatct cttagtgcc 3120
 atgatgagca taacagccgg ccgtcgtggc tcacgcctgt aatcccagca ctttgggagg 3180
 ccaaggtggg aggatgacaa ggtcaggagt tcaagaccag cctggccaac atgctgaaac 3240
 ctcacctcta ctaaaaatac aaaaatttagc tgggcatggt ggcacatgcc tgtaatccca 3300
 gctacttggg aggctgaggc aggagaatcg cttgaacccg ggaggcggag gttgcagtga 3360
 gccaaagacag tgccagtgc ctccagcctc ggtgacagcg caaggctccg tctcaataat 3420
 taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaggccgg gcgcagtggc tcaagcctgt aatcccagca 3480
 ctttgggagg ctgaggcggg cagatcacct gaggtcagga gttttgagat cagccttggc 3540
 aacacggtga aaccccatct ctactaaaaa taaaaatta gccaaagcatg ctggcacatg 3600
 cctgtaatcc cagctactcg ggaggetgag gtacgagaat cgcttgaacc tgggaggcag 3660
 aggatgcagt gagccgagat cacgccattg cactccagcc tgggggacaa gagtgaatct 3720
 gtgtctcacc aaaaaaaaaa agaaaaagaa agatgcttaa caaaggttac cataagccac 3780
 aaattcataa ccacttatcc ttccagtttc aagtagaata tattcataac ctcaataaag 3840

ttctccctgc tcccaaa 3857

<210> 53

<211> 339

<212> PRT

<213> 智人

<400> 53

Met	Trp	Gln	Leu	Trp	Ala	Ser	Leu	Cys	Cys	Leu	Leu	Val	Leu	Ala	Asn
1				5					10					15	
Ala	Arg	Ser	Arg	Pro	Ser	Phe	His	Pro	Leu	Ser	Asp	Glu	Leu	Val	Asn
			20					25					30		
Tyr	Val	Asn	Lys	Arg	Asn	Thr	Thr	Trp	Gln	Ala	Gly	His	Asn	Phe	Tyr
		35					40					45			
Asn	Val	Asp	Met	Ser	Tyr	Leu	Lys	Arg	Leu	Cys	Gly	Thr	Phe	Leu	Gly
		50					55				60				
Gly	Pro	Lys	Pro	Pro	Gln	Arg	Val	Met	Phe	Thr	Glu	Asp	Leu	Lys	Leu
65					70				75					80	
Pro	Ala	Ser	Phe	Asp	Ala	Arg	Glu	Gln	Trp	Pro	Gln	Cys	Pro	Thr	Ile
				85					90					95	
Lys	Glu	Ile	Arg	Asp	Gln	Gly	Ser	Cys	Gly	Ser	Cys	Trp	Ala	Phe	Gly
			100						105				110		
Ala	Val	Glu	Ala	Ile	Ser	Asp	Arg	Ile	Cys	Ile	His	Thr	Asn	Ala	His
			115						120				125		
Val	Ser	Val	Glu	Val	Ser	Ala	Glu	Asp	Leu	Leu	Thr	Cys	Cys	Gly	Ser
			130				135					140			
Met	Cys	Gly	Asp	Gly	Cys	Asn	Gly	Gly	Tyr	Pro	Ala	Glu	Ala	Trp	Asn
145					150					155				160	
Phe	Trp	Thr	Arg	Lys	Gly	Leu	Val	Ser	Gly	Gly	Leu	Tyr	Glu	Ser	His
			165						170				175		
Val	Gly	Cys	Arg	Pro	Tyr	Ser	Ile	Pro	Pro	Cys	Glu	His	His	Val	Asn
			180						185				190		
Gly	Ser	Arg	Pro	Pro	Cys	Thr	Gly	Glu	Gly	Asp	Thr	Pro	Lys	Cys	Ser
		195					200					205			
Lys	Ile	Cys	Glu	Pro	Gly	Tyr	Ser	Pro	Thr	Tyr	Lys	Gln	Asp	Lys	His
		210					215					220			
Tyr	Gly	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Ser	Val	Ser	Asn	Ser	Glu	Lys	Asp	Ile	Met
225					230					235				240	
Ala	Glu	Ile	Tyr	Lys	Asn	Gly	Pro	Val	Glu	Gly	Ala	Phe	Ser	Val	Tyr
			245						250				255		
Ser	Asp	Phe	Leu	Leu	Tyr	Lys	Ser	Gly	Val	Tyr	Gln	His	Val	Thr	Gly

260	265	270
Glu Met Met Gly Gly His Ala Ile Arg Ile Leu Gly Trp Gly Val Glu		
275	280	285
Asn Gly Thr Pro Tyr Trp Leu Val Ala Asn Ser Trp Asn Thr Asp Trp		
290	295	300
Gly Asp Asn Gly Phe Phe Lys Ile Leu Arg Gly Gln Asp His Cys Gly		
305	310	315
Ile Glu Ser Glu Val Val Ala Gly Ile Pro Arg Thr Asp Gln Tyr Trp		
325	330	335
Glu Lys Ile		
<210> 54		
<211> 3982		
<212> DNA		
<213> 智人		
<400> 54		
agggccgggg ctggcccagg ctacggcggc tgcagggtc cggcaaccgc tccggcaacg 60		
ccaaccgctc cgctgcgcgc aggctgggct gcaggtctc ggctgcagcg ctgggctggt 120		
gtgcagtggg gcgaccacgg ctcacggcag cctcagccac ccagatgtaa gcgatctggt 180		
tcccacctca gcctcccag tagatacttc tgaaaataga aatgatgact ctgggatgca 240		
aacgttggct gtcttatgta taaggagatg gcttttcacg ctcccagtga ctgaggaagt 300		
ttctcccaga tggcgctgct ctgagcctgg tgcagggtgg atctaggatc cggtctccaa 360		
catgtggcag ctctgggcct ccctctgctg cctgctgggtg ttggccaatg cccggagcag 420		
gccctctttc catccctgt cggtatgagct ggtcaactat gtcaacaaac ggaataccac 480		
gtggcaggcc gggcacaaact tctacaacgt ggacatgagc tacttgaaga ggctatgtgg 540		
taccttcctg ggtggggcca agccaccca gagagttatg tttaccgagg acctgaagct 600		
gcctgcaagc ttcgatgcac gggaacaatg gccacagtgt cccaccatca aagagatcag 660		
agaccagggc tcctgtggct cctgctgggc cttcggggct gtggaagcca tctctgaccg 720		
gatctgcac caccacaaatg cgcacgtcag cgtggagggtg tcggcggagg acctgctcac 780		
atgctgtggc agcatgtgtg gggacggctg taatggtggc tatcctgctg aagcttgga 840		
cttctggaca agaaaaggcc tggtttctgg tggcctctat gaatcccatg tagggtgcag 900		
accgtactcc atccctccct gtgagcacca cgtcaacggc tcccggcccc catgcacggg 960		
ggaggagat acccccaagt gtagcaagat ctgtgagcct ggctacagcc cgacctaca 1020		
acaggacaag cactacggat acaattccta cagcgtctcc aatagcgaga aggacatcat 1080		
ggccgagatc taaaaaacg gccccgtgga gggagcttct tctgtgtatt cggacttct 1140		
gctctacaag tcaggagtgt accaacacgt caccggagag atgatgggtg gccatgcat 1200		
ccgcacctg ggctggggag tggagaatgg cacaccctac tggctggttg ccaactcctg 1260		
gaacactgac tggggtgaca atggcttctt taaaatactc agaggacagg atcactgtgg 1320		
aatcgaatca gaagtgggtg ctggaattcc acgcaccgat cagtactggg aaaagatcta 1380		
atctgccgtg ggctgtcgt gccagtcctg ggggcgagat cggggtagaa atgcatttta 1440		

```

ttctttaagt tcacgtaaga tacaagtttc agacagggtc tgaaggactg gattggccaa 1500
acatcagacc tgtcttccaa ggagaccaag tcctggctac atcccagcct gtggttacag 1560
tgcagacagg ccatgtgagc caccgctgcc agcacagagc gtccttcccc ctgtagacta 1620
gtgccgtagg gagtacctgc tgccccagct gactgtggcc ccctccgtga tccatccatc 1680
tccagggagc aagacagaga cgcaggaatg gaaagcggag ttcctaacag gatgaaagtt 1740
cccccatcag ttccccagc acctccaagc aagtagcttt ccacatttgt cacagaaatc 1800
agaggagaga cgggtgttggg agccctttgg agaacgccag tctcccaggc ccctgcatc 1860
tatcgagttt gcaatgtcac aacctctctg atcttgtgct cagcatgatt ctttaataga 1920
agttttatatt tttcgtgcac tctgctaate atgtgggtga gccagtggaa cagcgggaga 1980
cctgtgctag ttttacagat tgccctctta tgacgcggct caaaaggaaa ccaagtggctc 2040
aggagtgtgt tctgaccacac tgatctctac taccacaagg aaaatagttt aggagaaacc 2100
agctttttact gtttttgaag aattacagct tcacctgtc aagttaacaa ggaatgcctg 2160
tgccaataaa agttttctcc aacttgaagt ctactctgat gggatctcag atcctttgtc 2220
actgcctata gacttgtagc tgctgtctct ctttgtccct gcagagaatc acgtcctgga 2280
actgcatgtt cttgcgactc ttgggaactc atcttaactt ctcgctgccc cagccatgtt 2340
ttcaaccatg gcacccctcc cccaattagt tccctgtcat cctcgtcaac cttctctgta 2400
agtgcctggg aagcttgccc ttgcttaaga actcaaaaca tagctgtgct ctatTTTTTT 2460
gttgttgttg tgactgacag agtgagattc cgtctcccag gctggagtgc agtggcgctt 2520
tctcagctca ctgcaacctg cagcctccta gattcaagcg attctcctgc ttcagccttc 2580
cgagtagctg ggatgacagg cactcaccaa tatgcctggg taatttttgt atttttaagt 2640
acatacagga tttcaccatg ttggccaggc tagtttcaaa ctcccggcct caggtggtct 2700
gcctgcctca gcctcccaaa gtgttgggat tacaggcgtg agccactggg ccctgcctgt 2760
atTTTTtate agccacaaat ccagcaacaa gctgaggatt cagctcataa aacaggcttg 2820
gtgtcttggg gatctcacat aaccaagatg ctaccccgct gggaaccaca tccccctgga 2880
tgccctccag ccttggtttg ggctggagtc agggcctgta tacagtattt tgaatttgta 2940
tgccactggg ttgcattgct ggtcaggaa cctagtgtt tgcatagccc tggtttagaa 3000
acatgttata gcagttcttg gtatagagca aactagaaga accagcaatc attccactgt 3060
cctgccaaagg tacacctcag tactccctt cccaactgaa gtggtatgag gctagctctt 3120
tccaaaagca ttcaagtttg gcttctgatg tgactcagaa tttaggaacc agatgctaga 3180
tcaataaagc tctgaaaatc tgaggaacat tgtaggaaag gtttgtttaag catctcttaa 3240
gtgccatgat gagcataaca gccggccgtc gtggctcagc cctgtaatcc cagcactttg 3300
ggaggccaag gtgggaggat gacaaggtca ggagttcaag accagcctgg ccaacatgct 3360
gaaacctcac ctctactaaa aatacaaaaa ttagctgggc atggtggcac atgcctgtaa 3420
tcccagctac ttgggaggct gaggcaggag aatcgcttga acccgggagg cggaggttgc 3480
agttagccaa gacagtgccg gtgcactcca gcctcgttga cagcgcaagg ctccgtctca 3540
ataattaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gccgggcgca gtggctcaag cctgtaatcc 3600
cagcactttg ggaggctgag gcgggcagat cacctgaggt caggagtttt gagatcagcc 3660
ttggcaacac ggtgaaaccc catctctact aaaaatacaa aattagccaa gcatgctggc 3720
acatgcctgt aatcccagct actcgggagg ctgaggtacg agaatcgctt gaacctggga 3780

```

ggcagaggat gcagtgagcc gagatcacgc cattgcactc cagcctgggg gacaagagtg 3840
aatctgtgtc tcaccaaaaa aaaaaagaaa aagaaagatg cttacaaag gttaccataa 3900
gccacaaatt cataaccact tatccttcca gtttcaagta gaatatattc ataacctcaa 3960
taaagttctc cctgctccca aa 3982

<210> 55

<211> 339

<212> PRT

<213> 智人

<400> 55

Met	Trp	Gln	Leu	Trp	Ala	Ser	Leu	Cys	Cys	Leu	Leu	Val	Leu	Ala	Asn
1			5					10						15	
Ala	Arg	Ser	Arg	Pro	Ser	Phe	His	Pro	Leu	Ser	Asp	Glu	Leu	Val	Asn
			20					25						30	
Tyr	Val	Asn	Lys	Arg	Asn	Thr	Thr	Trp	Gln	Ala	Gly	His	Asn	Phe	Tyr
		35				40						45			
Asn	Val	Asp	Met	Ser	Tyr	Leu	Lys	Arg	Leu	Cys	Gly	Thr	Phe	Leu	Gly
		50				55					60				
Gly	Pro	Lys	Pro	Pro	Gln	Arg	Val	Met	Phe	Thr	Glu	Asp	Leu	Lys	Leu
65					70					75					80
Pro	Ala	Ser	Phe	Asp	Ala	Arg	Glu	Gln	Trp	Pro	Gln	Cys	Pro	Thr	Ile
				85					90						95
Lys	Glu	Ile	Arg	Asp	Gln	Gly	Ser	Cys	Gly	Ser	Cys	Trp	Ala	Phe	Gly
			100					105						110	
Ala	Val	Glu	Ala	Ile	Ser	Asp	Arg	Ile	Cys	Ile	His	Thr	Asn	Ala	His
			115					120						125	
Val	Ser	Val	Glu	Val	Ser	Ala	Glu	Asp	Leu	Leu	Thr	Cys	Cys	Gly	Ser
			130					135						140	
Met	Cys	Gly	Asp	Gly	Cys	Asn	Gly	Gly	Tyr	Pro	Ala	Glu	Ala	Trp	Asn
145					150					155					160
Phe	Trp	Thr	Arg	Lys	Gly	Leu	Val	Ser	Gly	Gly	Leu	Tyr	Glu	Ser	His
				165					170						175
Val	Gly	Cys	Arg	Pro	Tyr	Ser	Ile	Pro	Pro	Cys	Glu	His	His	Val	Asn
			180					185						190	
Gly	Ser	Arg	Pro	Pro	Cys	Thr	Gly	Glu	Gly	Asp	Thr	Pro	Lys	Cys	Ser
			195				200							205	
Lys	Ile	Cys	Glu	Pro	Gly	Tyr	Ser	Pro	Thr	Tyr	Lys	Gln	Asp	Lys	His
			210				215							220	
Tyr	Gly	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Ser	Val	Ser	Asn	Ser	Glu	Lys	Asp	Ile	Met
225					230					235					240

Ala Glu Ile Tyr Lys Asn Gly Pro Val Glu Gly Ala Phe Ser Val Tyr		
245	250	255
Ser Asp Phe Leu Leu Tyr Lys Ser Gly Val Tyr Gln His Val Thr Gly		
260	265	270
Glu Met Met Gly Gly His Ala Ile Arg Ile Leu Gly Trp Gly Val Glu		
275	280	285
Asn Gly Thr Pro Tyr Trp Leu Val Ala Asn Ser Trp Asn Thr Asp Trp		
290	295	300
Gly Asp Asn Gly Phe Phe Lys Ile Leu Arg Gly Gln Asp His Cys Gly		
305	310	315
Ile Glu Ser Glu Val Val Ala Gly Ile Pro Arg Thr Asp Gln Tyr Trp		
325	330	335

Glu Lys Ile

<210> 56

<211> 4086

<212> DNA

<213> 智人

<400> 56

```

caggaccgcc gagggaggcg cctgcgagga agagctcggc cgggtccgga gactgctgcc 60
tgggaccgcg ctcccagcgc ctgggcctcg gtgtctccgg gccaaactgc cgacataatc 120
gcatctgccg gcatctatct tcggtttatt tccccctcat tgccaaggat ttgcctggcc 180
aactttctgc gcaagatccc acgcaattcc tgggacccca gaagacaggt cctgttgaag 240
aacaggaatc tggcactggg tgggctgggg aggaagccgc acggtgttaa atccataaac 300
aggaagagaa accagacagc gaaaccaaga ggccaatggg cgattggatg ccggtgggga 360
gaaggccggg ggcgccacct gctcctggac tccagtaaag ggaggccggg cagagtccct 420
ggggcgccac ctccccctcg gtggatctag gatccggctt ccaacatgtg gcagctctgg 480
gcctccctct gctgcctgct ggtgttgcc aatgcccgga gcaggccctc tttccatccc 540
ctgtcggatg agctgggtcaa ctatgtcaac aaacggaata ccacgtggca ggccgggcac 600
aactttctaca acgtggacat gagctacttg aagaggtat gtggtacctt cctgggtggg 660
cccaagccac cccagagagt tatgtttacc gaggacctga agctgcctgc aagcttcgat 720
gcacgggaac aatggccaca gtgtcccacc atcaaagaga tcagagacca gggctcctgt 780
ggctcctgct gggccttcgg ggtgttgga gccatctctg accgcatctg catccacacc 840
aatgcgcacg tcagcgtgga ggtgtcggcg gaggacctgc tcacatgctg tggcagcatg 900
tgtggggacg gctgtaatgg tggtatcct getgaagctt ggaacttctg gacaagaaaa 960
ggcctggttt ctggtggcct ctatgaatcc catgtagggt gcagaccgta ctccatccct 1020
ccctgtgagc accacgtcaa cggtcccg ccctcatgca cgggggaggg agataccccc 1080
aagtgtagca agatctgtga gcctggetac agcccacct acaaacagga caagcactac 1140
ggatacaatt cctacagcgt ctccaatagc gagaaggaca tcatggccga gatctacaaa 1200
aacggccccg tggaggggagc tttctctgtg tattcggact tcctgcteta caagtcagga 1260

```

gtgtaccaac acgtcaccgg agagatgatg ggtggccatg ccatccgcat cctgggctgg 1320
 ggagtggaga atggcacacc ctactggctg gttgccaact cctggaacac tgactggggt 1380
 gacaatggct tctttaaaat actcagagga caggatcact gtggaatcga atcagaagtg 1440
 gtggctggaa ttccacgcac cgatcagtac tgggaaaaga tctaactctgc cgtgggcctg 1500
 tcgtgccagt cctggggggcg agatcgggggt agaaatgcat tttattcttt aagttcacgt 1560
 aagatacaag tttcagacag ggtctgaagg actggattgg ccaaacatca gacctgtctt 1620
 ccaaggagac caagtcctgg ctacatccca gcctgtgggt acagtgcaga caggccatgt 1680
 gagccaccgc tgccagcaca gagcgtcctt cccctgtag actagtgccg tagggagtac 1740
 ctgctgcccc agctgactgt ggccccctcc gtgateccat catctccagg gagcaagaca 1800
 gagacgcagg aatggaaaagc ggagtctcta acaggatgaa agttcccca tcagttcccc 1860
 cagtacctcc aagcaagtag ctttccacat ttgtcacaga aatcagagga gagacggtgt 1920
 tgggagccct ttggagaacg ccagtctccc agggccctg catctatcga gtttgcaatg 1980
 tcacaacctc tctgatcttg tgetcagcat gattctttaa tagaagtttt attttttcgt 2040
 gcactctgct aatcatgtgg gtgagccagt ggaacagcgg gagacctgtg ctagttttac 2100
 agattgcctc cttatgacgc ggctcaaaag gaaaccaagt ggtcaggagt tgtttctgac 2160
 ccactgatct ctactaccac aaggaaaata gtttaggaga aaccagcttt tactgttttt 2220
 gaaaaattac agcttcaccc tgtcaagtta acaaggaatg cctgtgccaa taaaagtttt 2280
 ctccaacttg aagtctactc tgatgggatc tcagatcctt tgctactgcc tatagacttg 2340
 tagctgctgt ctctctttgt ccctgcagag aatcacgtcc tggaactgca tgttcttgcg 2400
 actcttggga cttcatctta acttctcgt gccccagcca tgttttcaac catggcatcc 2460
 ctccccaat tagttccctg tcatcctcgt caaccttctc tgtaagtgcc tggtaagctt 2520
 gcccttgctt aagaactcaa aacatagctg tgctctatth ttttgttgtt gttgtgactg 2580
 acagagttag attccgtctc ccaggctgga gtgcagtggc gccttctcag ctactgcaa 2640
 cctgcagcct cctagattca agcgattctc ctgcttcagc ctccgagta gctgggatga 2700
 caggcactca ccaatatgcc tgggtaatth ttgtatthtt aagtacatac aggatttcac 2760
 catgttggcc aggctagtht caaactcccg gcctcaggtg gtctgcctgc ctacgcctcc 2820
 caaagtgttg ggattacagg cgtgagccac tgggcccctg ctgtatthtt tatcagccac 2880
 aaatccagca acaagctgag gattcagctc ataaaacagg cttgggtgtct tggtagctc 2940
 acataaccaa gatgctaccc cgtgggggaa cacatccccc tggatgccct ccagccttgg 3000
 tttgggctgg agtcagggcc tgtatacagt atthttgaatt tgtatgccac tggtttgcac 3060
 tgctggctcag gaactctagt gctttgcata gccctggtht agaaacatgt tatagcagth 3120
 cttggatatag agcaaaactag aagaaccagc aatcatthca ctgtctgcc aaggtacacc 3180
 tcagtactcc ccttcccaac tgaagtggta tgaggetage tctttccaaa agcattcaag 3240
 tttggcttct gatgtgactc agaattthagg aaccagatgc tagatcaaat aagctctgaa 3300
 aatctgagga acattgtagg aaaggthtgt taagcatctc ttaagtcca tgatgagcat 3360
 aacagccggc cgtcgtggct cacgcctgta atcccagcac tttgggaggc caaggtggga 3420
 ggatgacaag gtcaggagth caagaccagc ctggccaaca tgctgaaacc tcacctctac 3480
 taaaaataca aaaattagct gggcatggtg gcacatgcct gtaatcccag ctacttggga 3540
 ggctgaggca ggagaatcgc ttgaacccgg gaggcggagg ttgcagttag ccaagacagt 3600

gccagtgcac tccagcctcg gtgacagcgc aaggtccgt ctcaataatt aaaaaaaaaa 3660
 aaaaaaaaaa aaaggccggg cgcagtggct caagcctgta atcccagcac tttgggaggc 3720
 tgaggcgggc agatcacctg aggtcaggag ttttgagatc agccttggca acacggtgaa 3780
 accccatctc tactaaaaat acaaaattag ccaagcatgc tggcacatgc ctgtaatccc 3840
 agctactcgg gaggtgagg tacgagaatc gcttgaacct gggaggcaga ggatgcagtg 3900
 agccgagatc acgccattgc actccagcct gggggacaag agtgaatctg tgtctcacca 3960
 aaaaaaaaaa gaaaaagaaa gatgcttaac aaaggttacc ataagccaca aattcataac 4020
 cacttatcct tccagtttca agtagaatat attcataacc tcaataaagt tctccctgct 4080
 cccaaa 4086

<210> 57

<211> 339

<212> PRT

<213> 智人

<400> 57

Met	Trp	Gln	Leu	Trp	Ala	Ser	Leu	Cys	Cys	Leu	Leu	Val	Leu	Ala	Asn
1				5					10					15	
Ala	Arg	Ser	Arg	Pro	Ser	Phe	His	Pro	Leu	Ser	Asp	Glu	Leu	Val	Asn
			20					25					30		
Tyr	Val	Asn	Lys	Arg	Asn	Thr	Thr	Trp	Gln	Ala	Gly	His	Asn	Phe	Tyr
		35				40						45			
Asn	Val	Asp	Met	Ser	Tyr	Leu	Lys	Arg	Leu	Cys	Gly	Thr	Phe	Leu	Gly
		50				55					60				
Gly	Pro	Lys	Pro	Pro	Gln	Arg	Val	Met	Phe	Thr	Glu	Asp	Leu	Lys	Leu
65					70				75					80	
Pro	Ala	Ser	Phe	Asp	Ala	Arg	Glu	Gln	Trp	Pro	Gln	Cys	Pro	Thr	Ile
				85				90						95	
Lys	Glu	Ile	Arg	Asp	Gln	Gly	Ser	Cys	Gly	Ser	Cys	Trp	Ala	Phe	Gly
		100				105							110		
Ala	Val	Glu	Ala	Ile	Ser	Asp	Arg	Ile	Cys	Ile	His	Thr	Asn	Ala	His
		115				120					125				
Val	Ser	Val	Glu	Val	Ser	Ala	Glu	Asp	Leu	Leu	Thr	Cys	Cys	Gly	Ser
		130				135					140				
Met	Cys	Gly	Asp	Gly	Cys	Asn	Gly	Gly	Tyr	Pro	Ala	Glu	Ala	Trp	Asn
145					150				155					160	
Phe	Trp	Thr	Arg	Lys	Gly	Leu	Val	Ser	Gly	Gly	Leu	Tyr	Glu	Ser	His
				165					170					175	
Val	Gly	Cys	Arg	Pro	Tyr	Ser	Ile	Pro	Pro	Cys	Glu	His	His	Val	Asn
			180					185					190		
Gly	Ser	Arg	Pro	Pro	Cys	Thr	Gly	Glu	Gly	Asp	Thr	Pro	Lys	Cys	Ser

195	200	205
Lys Ile Cys Glu Pro Gly Tyr Ser Pro Thr Tyr Lys Gln Asp Lys His		
210	215	220
Tyr Gly Tyr Asn Ser Tyr Ser Val Ser Asn Ser Glu Lys Asp Ile Met		
225	230	235
Ala Glu Ile Tyr Lys Asn Gly Pro Val Glu Gly Ala Phe Ser Val Tyr		
245	250	255
Ser Asp Phe Leu Leu Tyr Lys Ser Gly Val Tyr Gln His Val Thr Gly		
260	265	270
Glu Met Met Gly Gly His Ala Ile Arg Ile Leu Gly Trp Gly Val Glu		
275	280	285
Asn Gly Thr Pro Tyr Trp Leu Val Ala Asn Ser Trp Asn Thr Asp Trp		
290	295	300
Gly Asp Asn Gly Phe Phe Lys Ile Leu Arg Gly Gln Asp His Cys Gly		
305	310	315
Ile Glu Ser Glu Val Val Ala Gly Ile Pro Arg Thr Asp Gln Tyr Trp		
325	330	335

Glu Lys Ile

<210> 58

<211> 1587

<212> DNA

<213> 智人

<400> 58

```

ggcgggtgccg gccgaaccca gacccgaggt tttagaagca gagtcaggcg aagctgggcc 60
agaaccgcga cctccgcaac cttgagcggc atccgtggag tgcgcctgcg cagctacgac 120
cgcagcagga aagcgccgcc ggccaggccc agctgtggcc ggacagggac tggaagagag 180
gacgcggtcg agtaggtttt aaaacatgaa tcctacactc atccttgctg ccttttgcct 240
gggaattgcc tcagctactc taacatttga tcacagttaa gaggcacagt ggaccaagtg 300
gaaggcgatg cacaacagat tatacggcat gaatgaagaa ggatggagga gagcagtgtg 360
ggagaagaac atgaagatga ttgaactgca caatcaggaa tacagggaag ggaaacacag 420
cttcacaatg gccatgaacg cctttggaga catgaccagt gaagaattca ggcaggtgat 480
gaatggcttt caaaaccgta agcccaggaa ggggaaagtg ttccaggaa ctctgtttta 540
tgaggccccc agatctgtgg attggagaga gaaaggetac gtgactcctg tgaagaatca 600
gggtcagtgt ggttcttgtt gggtttttag tgctactggt gctcttgaag gacagatgtt 660
ccggaaaact gggaggctta tctcactgag tgagcagaat ctggtagact gctctgggcc 720
tcaaggcaat gaaggctgca atgggtggcct aatggattat gctttccagt atgttcagga 780
taatggaggc ctggactctg aggaatccta tccatatgag gcaacagaag aatcctgtaa 840
gtacaatccc aagtattctg ttgctaata caccggttt gtggacatcc ctaagcagga 900
gaaggccctg atgaaggcag ttgcaactgt ggggccatt tctgttgcta ttgatgcagg 960

```

tcatgagtcc ttctgttct ataaagaagg catttatttt gagccagact gtagcagtga 1020
 agacatggat catggtgtgc tgggtggttg ctacggattt gaaagcacag aatcagataa 1080
 caataaatat tggctggtga agaacagctg gggtaagaa tggggcatgg gtggctacgt 1140
 aaagatggcc aaagaccgga gaaaccattg tggaattgcc tcagcagcca gctacccac 1200
 tgtgtgagct ggtggacggt gatgaggaag gacttgactg gggatggcgc atgcatggga 1260
 ggaattcatc ttcagtctac cagccccgc tgtgtcggat acacactcga atcattgaag 1320
 atccgagtgt gatttgaatt ctgtgatatt ttcacactgg taaatgttac ctctatttta 1380
 attactgcta taaatagggt tatattattg attcacttac tgactttgca ttttcgtttt 1440
 taaaaggatg tataaat tttt tacctgttta aataaaattt aatttcaaat gtagtgggtg 1500
 ggcttctttc tatttttgat gcactgaatt tttgtgtaat aaagaacata attgggctct 1560
 aagccataaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 1587

<210> 59

<211> 333

<212> PRT

<213> 智人

<400> 59

Met	Asn	Pro	Thr	Leu	Ile	Leu	Ala	Ala	Phe	Cys	Leu	Gly	Ile	Ala	Ser
1				5					10					15	
Ala	Thr	Leu	Thr	Phe	Asp	His	Ser	Leu	Glu	Ala	Gln	Trp	Thr	Lys	Trp
				20				25					30		
Lys	Ala	Met	His	Asn	Arg	Leu	Tyr	Gly	Met	Asn	Glu	Glu	Gly	Trp	Arg
				35				40					45		
Arg	Ala	Val	Trp	Glu	Lys	Asn	Met	Lys	Met	Ile	Glu	Leu	His	Asn	Gln
				50				55					60		
Glu	Tyr	Arg	Glu	Gly	Lys	His	Ser	Phe	Thr	Met	Ala	Met	Asn	Ala	Phe
65				70				75					80		
Gly	Asp	Met	Thr	Ser	Glu	Glu	Phe	Arg	Gln	Val	Met	Asn	Gly	Phe	Gln
				85				90					95		
Asn	Arg	Lys	Pro	Arg	Lys	Gly	Lys	Val	Phe	Gln	Glu	Pro	Leu	Phe	Tyr
				100				105					110		
Glu	Ala	Pro	Arg	Ser	Val	Asp	Trp	Arg	Glu	Lys	Gly	Tyr	Val	Thr	Pro
				115				120					125		
Val	Lys	Asn	Gln	Gly	Gln	Cys	Gly	Ser	Cys	Trp	Ala	Phe	Ser	Ala	Thr
				130				135					140		
Gly	Ala	Leu	Glu	Gly	Gln	Met	Phe	Arg	Lys	Thr	Gly	Arg	Leu	Ile	Ser
145				150				155					160		
Leu	Ser	Glu	Gln	Asn	Leu	Val	Asp	Cys	Ser	Gly	Pro	Gln	Gly	Asn	Glu
				165				170					175		
Gly	Cys	Asn	Gly	Gly	Leu	Met	Asp	Tyr	Ala	Phe	Gln	Tyr	Val	Gln	Asp

180	185	190
Asn Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Glu Ala Thr Glu		
195	200	205
Glu Ser Cys Lys Tyr Asn Pro Lys Tyr Ser Val Ala Asn Asp Thr Gly		
210	215	220
Phe Val Asp Ile Pro Lys Gln Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val Ala		
225	230	235
Thr Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Ile Asp Ala Gly His Glu Ser Phe		
245	250	255
Leu Phe Tyr Lys Glu Gly Ile Tyr Phe Glu Pro Asp Cys Ser Ser Glu		
260	265	270
Asp Met Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Ser Thr		
275	280	285
Glu Ser Asp Asn Asn Lys Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly Glu		
290	295	300
Glu Trp Gly Met Gly Gly Tyr Val Lys Met Ala Lys Asp Arg Arg Asn		
305	310	315
His Cys Gly Ile Ala Ser Ala Ala Ser Tyr Pro Thr Val		
325	330	

<210> 60

<211> 1626

<212> DNA

<213> 智人

<400> 60

```

ggcgggtgccg gccgaaccca gacccgaggt tttagaagca gagtcaggcg aagctgggcc 60
agaaccgcga cctccgcaac cttgagcggc atccgtggag tgcgcctgcg cagctacgac 120
cgcagcagga aagcgccgcc ggccaggccc agctgtggcc ggacagggac tggaagagag 180
gacgcggtcg agtaggtgtg caccagccct ggcaacgaga gcgtctaccc cgaactctgc 240
tggccttgag gttttaaaac atgaatccta cactcctctt tgctgccttt tgcctgggaa 300
ttgcctcagc tactctaaca tttgatcaca gtttagaggc acagtggacc aagtgggaagg 360
cgatgcacaa cagattatac ggcatgaatg aagaaggatg gaggagagca gtgtggggaga 420
agaacatgaa gatgattgaa ctgcacaatc aggaatacag ggaagggaaa cacagcttca 480
caatggccat gaacgccttt ggagacatga ccagtgaaga attcaggcag gtgatgaatg 540
gctttcaaaa ccgtaagccc aggaagggga aagtgttcca ggaacctctg ttttatgagg 600
ccccagatc tgtggattgg agagagaaaag gctacgtgac tcctgtgaag aatcagggtc 660
agtgtggttc ttgttgggct tttagtgeta ctggtgetct tgaaggacag atgttccgga 720
aaactgggag gcttatctca ctgagtgagc agaatctggt agactgctct gggcctcaag 780
gcaatgaagg ctgcaatggt ggcctaattg attatgcttt ccagtatgtt caggataatg 840
gaggcctgga ctctgaggaa tcctatccat atgaggcaac agaagaatcc tgtaagtaca 900

```

atcccaagta ttctgttgct aatgacaccg gctttgtgga catccctaag caggagaagg 960
 ccctgatgaa ggcagttgca actgtggggc ccatttctgt tgctattgat gcaggtcattg 1020
 agtccttcct gttctataaa gaaggcattt attttgagcc agactgtagc agtgaagaca 1080
 tggatcatgg tgtgctgggtg gttggctacg gatttgaaag cacagaatca gataacaata 1140
 aatattggct ggtgaagaac agctgggggtg aagaatgggg catgggtggc tacgtaaaga 1200
 tggccaaaga cggagaaaac cattgtggaa ttgcctcagc agccagctac cccactgtgt 1260
 gagctgggtg acggtgatga ggaaggactt gactggggat ggcgcatgca tgggaggaat 1320
 tcatcttcag tctaccagcc cccgctgtgt cggatacaca ctcgaatcat tgaagatccg 1380
 agtgtgattt gaattctgtg atattttcac actggtaaatt gttacctcta ttttaattac 1440
 tgctataaat aggtttatat tattgattca cttactgact ttgcattttc gtttttaaaa 1500
 ggatgtataa atttttacct gtttaaataa aatttaattt caaatgtagt ggtggggcctt 1560
 ctttctattt ttgatgcact gaatttttgt gtaataaaga acataattgg gctctaagcc 1620
 ataaaa 1626

<210> 61

<211> 333

<212> PRT

<213> 智人

<400> 61

Met	Asn	Pro	Thr	Leu	Ile	Leu	Ala	Ala	Phe	Cys	Leu	Gly	Ile	Ala	Ser
1				5					10					15	
Ala	Thr	Leu	Thr	Phe	Asp	His	Ser	Leu	Glu	Ala	Gln	Trp	Thr	Lys	Trp
				20				25						30	
Lys	Ala	Met	His	Asn	Arg	Leu	Tyr	Gly	Met	Asn	Glu	Glu	Gly	Trp	Arg
				35				40						45	
Arg	Ala	Val	Trp	Glu	Lys	Asn	Met	Lys	Met	Ile	Glu	Leu	His	Asn	Gln
				50				55						60	
Glu	Tyr	Arg	Glu	Gly	Lys	His	Ser	Phe	Thr	Met	Ala	Met	Asn	Ala	Phe
65				70				75						80	
Gly	Asp	Met	Thr	Ser	Glu	Glu	Phe	Arg	Gln	Val	Met	Asn	Gly	Phe	Gln
				85				90						95	
Asn	Arg	Lys	Pro	Arg	Lys	Gly	Lys	Val	Phe	Gln	Glu	Pro	Leu	Phe	Tyr
				100				105						110	
Glu	Ala	Pro	Arg	Ser	Val	Asp	Trp	Arg	Glu	Lys	Gly	Tyr	Val	Thr	Pro
				115				120						125	
Val	Lys	Asn	Gln	Gly	Gln	Cys	Gly	Ser	Cys	Trp	Ala	Phe	Ser	Ala	Thr
				130				135						140	
Gly	Ala	Leu	Glu	Gly	Gln	Met	Phe	Arg	Lys	Thr	Gly	Arg	Leu	Ile	Ser
145				150				155						160	
Leu	Ser	Glu	Gln	Asn	Leu	Val	Asp	Cys	Ser	Gly	Pro	Gln	Gly	Asn	Glu

	165		170		175
Gly Cys Asn Gly Gly Leu Met Asp Tyr Ala Phe Gln Tyr Val Gln Asp					
	180		185		190
Asn Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Glu Ala Thr Glu					
	195		200		205
Glu Ser Cys Lys Tyr Asn Pro Lys Tyr Ser Val Ala Asn Asp Thr Gly					
	210		215		220
Phe Val Asp Ile Pro Lys Gln Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val Ala					
225		230		235	240
Thr Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Ile Asp Ala Gly His Glu Ser Phe					
	245		250		255
Leu Phe Tyr Lys Glu Gly Ile Tyr Phe Glu Pro Asp Cys Ser Ser Glu					
	260		265		270
Asp Met Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Ser Thr					
	275		280		285
Glu Ser Asp Asn Asn Lys Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly Glu					
	290		295		300
Glu Trp Gly Met Gly Gly Tyr Val Lys Met Ala Lys Asp Arg Arg Asn					
305		310		315	320
His Cys Gly Ile Ala Ser Ala Ala Ser Tyr Pro Thr Val					
	325		330		

<210> 62

<211> 1567

<212> DNA

<213> 智人

<400> 62

```

ggcgggtgccg gccgaaccca gacccgaggt tttagaagca gagtcaggcg aagctgggcc 60
agaaccgcga cctccgcaac cttgagcggc atccgtggag tgcgcctgcg cagctacgac 120
cgcagcagga aagcgccgcc ggccaggccc agctgtggcc ggacagggac tggaagagag 180
gacgcggtcg agttttaaaa catgaatcct acactcatcc ttgctgcctt ttgcctggga 240
attgcctcag ctactctaac atttgatcac agtttagagg cacagtggac caagtggaag 300
gcgatgcaca acagattata cggcatgaat gaagaaggat ggaggagagc agtgtgggag 360
aagaacatga agatgattga actgcacaat caggaataga gggaaggga acacagcttc 420
acaatggcca tgaacgcctt tggagacatg accagtgaag aattcaggca ggtgatgaat 480
ggctttcaaa accgtaagcc caggaagggg aaagtgttcc aggaacctct gttttatgag 540
gccccagat ctgtggattg gagagagaaa ggctacgtga ctctgtgaa gaatcagggt 600
cagtgtgggt cttgttgggc ttttagtget actggtgctc ttgaaggaca gatgttccgg 660
aaaactggga ggcttatctc actgagttag cagaatctgg tagactgctc tgggcctcaa 720
ggcaatgaag gctgcaatgg tggcctaatt gattatgctt tccagtatgt tcaggataat 780

```

ggaggcctgg actctgagga atcctatcca tatgaggcaa cagaagaatc ctgtaagtac 840
 aatcccaagt attctgttgc taatgacacc ggctttgtgg acatccctaa gcaggagaag 900
 gccctgatga aggcagttgc aactgtgggg cccatttctg ttgctattga tgcaggtcat 960
 gagtccttcc tgttctataa agaaggcatt tattttgagc cagactgtag cagtgaagac 1020
 atggatcatg gtgtgctggt ggttggctac ggatttgaaa gcacagaatc agataacaat 1080
 aaatatgtgc tggatgaaga cagctggggg gaagaatggg gcatgggtgg ctacgtaaag 1140
 atggccaaag accggagaaa ccattgtgga attgcctcag cagccagcta cccactgtg 1200
 tgagctggtg gacggtgatg aggaaggact tgactgggga tggcgcatgc atgggaggaa 1260
 ttcattctca gtctaccagc ccccgtgtg tcggatacac actcgaatca ttgaagatcc 1320
 gagtgtgatt tgaattctgt gatattttca cactggtaaa tgttacctct attttaatta 1380
 ctgctataaa taggtttata ttattgattc acttactgac tttgcatttt cgtttttaaa 1440
 aggatgtata aatttttacc tgtttaaata aaatttaatt tcaaattgag tgggtggggct 1500
 tctttctatt tttgatgcac tgaatttttg tgtaataaag aacataattg ggctctaagc 1560
 cataaaa 1567

<210> 63

<211> 333

<212> PRT

<213> 智人

<400> 63

Met	Asn	Pro	Thr	Leu	Ile	Leu	Ala	Ala	Phe	Cys	Leu	Gly	Ile	Ala	Ser
1				5					10					15	
Ala	Thr	Leu	Thr	Phe	Asp	His	Ser	Leu	Glu	Ala	Gln	Trp	Thr	Lys	Trp
				20					25					30	
Lys	Ala	Met	His	Asn	Arg	Leu	Tyr	Gly	Met	Asn	Glu	Glu	Gly	Trp	Arg
				35					40					45	
Arg	Ala	Val	Trp	Glu	Lys	Asn	Met	Lys	Met	Ile	Glu	Leu	His	Asn	Gln
				50					55					60	
Glu	Tyr	Arg	Glu	Gly	Lys	His	Ser	Phe	Thr	Met	Ala	Met	Asn	Ala	Phe
65					70					75					80
Gly	Asp	Met	Thr	Ser	Glu	Glu	Phe	Arg	Gln	Val	Met	Asn	Gly	Phe	Gln
				85					90					95	
Asn	Arg	Lys	Pro	Arg	Lys	Gly	Lys	Val	Phe	Gln	Glu	Pro	Leu	Phe	Tyr
				100					105					110	
Glu	Ala	Pro	Arg	Ser	Val	Asp	Trp	Arg	Glu	Lys	Gly	Tyr	Val	Thr	Pro
				115					120					125	
Val	Lys	Asn	Gln	Gly	Gln	Cys	Gly	Ser	Cys	Trp	Ala	Phe	Ser	Ala	Thr
				130					135					140	
Gly	Ala	Leu	Glu	Gly	Gln	Met	Phe	Arg	Lys	Thr	Gly	Arg	Leu	Ile	Ser
145					150						155				160

Leu Ser Glu Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser Gly Pro Gln Gly Asn Glu		
165	170	175
Gly Cys Asn Gly Gly Leu Met Asp Tyr Ala Phe Gln Tyr Val Gln Asp		
180	185	190
Asn Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Glu Ala Thr Glu		
195	200	205
Glu Ser Cys Lys Tyr Asn Pro Lys Tyr Ser Val Ala Asn Asp Thr Gly		
210	215	220
Phe Val Asp Ile Pro Lys Gln Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val Ala		
225	230	235
Thr Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Ile Asp Ala Gly His Glu Ser Phe		
245	250	255
Leu Phe Tyr Lys Glu Gly Ile Tyr Phe Glu Pro Asp Cys Ser Ser Glu		
260	265	270
Asp Met Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Ser Thr		
275	280	285
Glu Ser Asp Asn Asn Lys Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly Glu		
290	295	300
Glu Trp Gly Met Gly Gly Tyr Val Lys Met Ala Lys Asp Arg Arg Asn		
305	310	315
His Cys Gly Ile Ala Ser Ala Ala Ser Tyr Pro Thr Val		
325	330	

<210> 64

<211> 1141

<212> DNA

<213> 智人

<400> 64

```

ggcgggtgccg gccgaaccca gacccgaggt tttagaagca gagtcaggcg aagctgggcc 60
agaaccgcga cctccgcaac cttgagcggc atccgtggag tgcgcctgcg cagctacgac 120
cgcagcagga aagcgccgcc ggccaggccc agctgtggcc ggacaggggac tggaagagag 180
gacgcggtcg agtaggtttt aaaacatgaa tectacactc atccttgctg ccttttgcct 240
gggaattgcc tcagctactc taacatttga tcacagttta gaggcacagt ggaccaagtg 300
gaaggctgca atggtggcct aatggattat gctttccagt atgttcagga taatggaggc 360
ctggactctg aggaatccta tccatatgag gcaacagaag aatcctgtaa gtacaatccc 420
aagtattctg ttgctaata caccggettt gtggacatcc ctaagcagga gaaggccctg 480
atgaaggcag ttgcaactgt ggggcccatt tctgttgcta ttgatgcagg tcatgagtec 540
ttcctgttct ataaagaagg catttatatt gagccagact gtagcagtga agacatggat 600
catggtgtgc tgggtggttg ctacggattt gaaagcacag aatcagataa caataaatat 660
tggtctggtga agaacagctg ggggtgaagaa tggggcatgg gtggctacgt aaagatggcc 720

```

aaagaccgga gaaaccattg tgggaattgcc tcagcagcca gctacccac tgtgtgagct 780
 ggtggacggt gatgaggaag gacttgactg gggatggcgc atgcatggga ggaattcatc 840
 ttcagtctac cagccccgc tgtgtcggat acacactcga atcattgaag atccgagtgt 900
 gatttgaatt ctgtgatatt ttcacactgg taaatgttac ctctatttta attactgcta 960
 taaatagggt tatattattg attcacttac tgactttgca ttttcgtttt taaaaggatg 1020
 tataaatttt tacctgttta aataaaattt aatttcaa at gtagtggtgg ggcttctttc 1080
 tatttttgat gcactgaatt tttgtgtaat aaagaacata attgggctct aagccataaa 1140
 a 1141

<210> 65

<211> 151

<212> PRT

<213> 智人

<400> 65

Met	Asp	Tyr	Ala	Phe	Gln	Tyr	Val	Gln	Asp	Asn	Gly	Gly	Leu	Asp	Ser
1				5				10					15		
Glu	Glu	Ser	Tyr	Pro	Tyr	Glu	Ala	Thr	Glu	Glu	Ser	Cys	Lys	Tyr	Asn
			20					25					30		
Pro	Lys	Tyr	Ser	Val	Ala	Asn	Asp	Thr	Gly	Phe	Val	Asp	Ile	Pro	Lys
			35					40					45		
Gln	Glu	Lys	Ala	Leu	Met	Lys	Ala	Val	Ala	Thr	Val	Gly	Pro	Ile	Ser
			50					55					60		
Val	Ala	Ile	Asp	Ala	Gly	His	Glu	Ser	Phe	Leu	Phe	Tyr	Lys	Glu	Gly
65				70						75				80	
Ile	Tyr	Phe	Glu	Pro	Asp	Cys	Ser	Ser	Glu	Asp	Met	Asp	His	Gly	Val
				85						90				95	
Leu	Val	Val	Gly	Tyr	Gly	Phe	Glu	Ser	Thr	Glu	Ser	Asp	Asn	Asn	Lys
			100							105				110	
Tyr	Trp	Leu	Val	Lys	Asn	Ser	Trp	Gly	Glu	Glu	Trp	Gly	Met	Gly	Gly
			115							120				125	
Tyr	Val	Lys	Met	Ala	Lys	Asp	Arg	Arg	Asn	His	Cys	Gly	Ile	Ala	Ser
			130							135				140	
Ala	Ala	Ser	Tyr	Pro	Thr	Val									
145															

<210> 66

<211> 1401

<212> DNA

<213> 智人

<400> 66

acagctctgg acaggctgct tttcattttg gtgagtcacat ccagtacctc cacgtgcctt 60

gtttttctcc aggcacatcc ttggcctctt ccacagtcct tgggttttaa aacatgaatc 120
 ctacactcat ccttgctgcc ttttgctgga gaattgcctc agctactcta acatttgatc 180
 acagtttaga ggcacagtgg accaagtgga aggcgatgca caacagatta tacggcatga 240
 atgaagaagg atggaggaga gcagtgtggg agaagaacat gaagatgatt gaactgcaca 300
 atcaggaata cagggaaggg aaacacagct tcacaatggc catgaacgcc tttggagaca 360
 tgaccagtga agaattcagg caggtgatga atggctttca aaaccgtaag cccaggaagg 420
 ggaaagtgtt ccaggaacct ctgttttatg aggccccag atctgtggat tggagagaga 480
 aaggctacgt gactcctgtg aagaatcagg gtcagtgtgg ttcttgttgg gcttttagtg 540
 ctactggtgc tcttgaagga cagatgttcc ggaaaactgg gaggcttata tcaactgagt 600
 agcagaatct ggtagactgc tctgggcctc aaggcaatga aggctgcaat ggtggcctaa 660
 tggattatgc tttccagtat gttcaggata atggaggcct ggactctgag gaatcctatc 720
 catatgaggc aacagaagaa tcctgtaagt acaatcccaa gtattctgtt gctaatagaca 780
 ccggctttgt ggacatccct aagcaggaga aggccctgat gaaggcagtt gcaactgtgg 840
 ggcccatttc tgttgctatt gatgcaggtc atgagtcctt cctgttctat aaagaaggca 900
 tttattttga gccagactgt agcagtgaag acatggatca tgggtgtgctg gtggttggct 960
 acggatttga aagcacagaa tcagataaca ataaatattg gctggtgaag aacagctggg 1020
 gtgaagaatg gggcatgggt ggctacgtaa agatggccaa agaccggaga aaccattgtg 1080
 gaattgcctc agcagccagc taccctactg tgtgagctgg tggacggtga tgaggaagga 1140
 cttgactggg gatggcgcat gcatgggagg aattcatctt cagtctacca gccccgctg 1200
 tgtcggatac aactcgaat cattgaagat ccgagtgtga tttgaattct gtgatatttt 1260
 cacactggta aatgttacct ctattttaat tactgctata aataggttta tattattgat 1320
 tcacttactg actttgcatt ttcgttttta aaaggatgta taaattttta cctgttttaa 1380
 taaaatttaa tttcaaatgt a 1401

<210> 67

<211> 333

<212> PRT

<213> 智人

<400> 67

Met	Asn	Pro	Thr	Leu	Ile	Leu	Ala	Ala	Phe	Cys	Leu	Gly	Ile	Ala	Ser
1				5					10					15	
Ala	Thr	Leu	Thr	Phe	Asp	His	Ser	Leu	Glu	Ala	Gln	Trp	Thr	Lys	Trp
				20					25					30	
Lys	Ala	Met	His	Asn	Arg	Leu	Tyr	Gly	Met	Asn	Glu	Glu	Gly	Trp	Arg
				35					40					45	
Arg	Ala	Val	Trp	Glu	Lys	Asn	Met	Lys	Met	Ile	Glu	Leu	His	Asn	Gln
				50					55					60	
Glu	Tyr	Arg	Glu	Gly	Lys	His	Ser	Phe	Thr	Met	Ala	Met	Asn	Ala	Phe
65					70					75				80	
Gly	Asp	Met	Thr	Ser	Glu	Glu	Phe	Arg	Gln	Val	Met	Asn	Gly	Phe	Gln

	85		90		95
Asn Arg Lys Pro Arg Lys Gly Lys Val Phe Gln Glu Pro Leu Phe Tyr					
100		105		110	
Glu Ala Pro Arg Ser Val Asp Trp Arg Glu Lys Gly Tyr Val Thr Pro					
115		120		125	
Val Lys Asn Gln Gly Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Thr					
130		135		140	
Gly Ala Leu Glu Gly Gln Met Phe Arg Lys Thr Gly Arg Leu Ile Ser					
145		150		155	
Leu Ser Glu Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser Gly Pro Gln Gly Asn Glu					
165		170		175	
Gly Cys Asn Gly Gly Leu Met Asp Tyr Ala Phe Gln Tyr Val Gln Asp					
180		185		190	
Asn Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Glu Ala Thr Glu					
195		200		205	
Glu Ser Cys Lys Tyr Asn Pro Lys Tyr Ser Val Ala Asn Asp Thr Gly					
210		215		220	
Phe Val Asp Ile Pro Lys Gln Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val Ala					
225		230		235	
Thr Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Ile Asp Ala Gly His Glu Ser Phe					
245		250		255	
Leu Phe Tyr Lys Glu Gly Ile Tyr Phe Glu Pro Asp Cys Ser Ser Glu					
260		265		270	
Asp Met Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Ser Thr					
275		280		285	
Glu Ser Asp Asn Asn Lys Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly Glu					
290		295		300	
Glu Trp Gly Met Gly Gly Tyr Val Lys Met Ala Lys Asp Arg Arg Asn					
305		310		315	
His Cys Gly Ile Ala Ser Ala Ala Ser Tyr Pro Thr Val					
325		330			

<210> 68

<211> 412

<212> PRT

<213> 智人

<400> 68

Met Gln Pro Ser Ser Leu Leu Pro Leu Ala Leu Cys Leu Leu Ala Ala			
1	5	10	15
Pro Ala Ser Ala Leu Val Arg Ile Pro Leu His Lys Phe Thr Ser Ile			

				20				25				30			
Arg	Arg	Thr	Met	Ser	Glu	Val	Gly	Gly	Ser	Val	Glu	Asp	Leu	Ile	Ala
35				40				45							
Lys	Gly	Pro	Val	Ser	Lys	Tyr	Ser	Gln	Ala	Val	Pro	Ala	Val	Thr	Glu
50				55				60							
Gly	Pro	Ile	Pro	Glu	Val	Leu	Lys	Asn	Tyr	Met	Asp	Ala	Gln	Tyr	Tyr
65				70				75				80			
Gly	Glu	Ile	Gly	Ile	Gly	Thr	Pro	Pro	Gln	Cys	Phe	Thr	Val	Val	Phe
85				90				95							
Asp	Thr	Gly	Ser	Ser	Asn	Leu	Trp	Val	Pro	Ser	Ile	His	Cys	Lys	Leu
100				105				110							
Leu	Asp	Ile	Ala	Cys	Trp	Ile	His	His	Lys	Tyr	Asn	Ser	Asp	Lys	Ser
115				120				125							
Ser	Thr	Tyr	Val	Lys	Asn	Gly	Thr	Ser	Phe	Asp	Ile	His	Tyr	Gly	Ser
130				135				140							
Gly	Ser	Leu	Ser	Gly	Tyr	Leu	Ser	Gln	Asp	Thr	Val	Ser	Val	Pro	Cys
145				150				155				160			
Gln	Ser	Ala	Ser	Ser	Ala	Ser	Ala	Leu	Gly	Gly	Val	Lys	Val	Glu	Arg
165				170				175							
Gln	Val	Phe	Gly	Glu	Ala	Thr	Lys	Gln	Pro	Gly	Ile	Thr	Phe	Ile	Ala
180				185				190							
Ala	Lys	Phe	Asp	Gly	Ile	Leu	Gly	Met	Ala	Tyr	Pro	Arg	Ile	Ser	Val
195				200				205							
Asn	Asn	Val	Leu	Pro	Val	Phe	Asp	Asn	Leu	Met	Gln	Gln	Lys	Leu	Val
210				215				220							
Asp	Gln	Asn	Ile	Phe	Ser	Phe	Tyr	Leu	Ser	Arg	Asp	Pro	Asp	Ala	Gln
225				230				235				240			
Pro	Gly	Gly	Glu	Leu	Met	Leu	Gly	Gly	Thr	Asp	Ser	Lys	Tyr	Tyr	Lys
245				250				255							
Gly	Ser	Leu	Ser	Tyr	Leu	Asn	Val	Thr	Arg	Lys	Ala	Tyr	Trp	Gln	Val
260				265				270							
His	Leu	Asp	Gln	Val	Glu	Val	Ala	Ser	Gly	Leu	Thr	Leu	Cys	Lys	Glu
275				280				285							
Gly	Cys	Glu	Ala	Ile	Val	Asp	Thr	Gly	Thr	Ser	Leu	Met	Val	Gly	Pro
290				295				300							
Val	Asp	Glu	Val	Arg	Glu	Leu	Gln	Lys	Ala	Ile	Gly	Ala	Val	Pro	Leu
305				310				315				320			
Ile	Gln	Gly	Glu	Tyr	Met	Ile	Pro	Cys	Glu	Lys	Val	Ser	Thr	Leu	Pro
325				330				335							

Ala Ile Thr Leu Lys Leu Gly Gly Lys Gly Tyr Lys Leu Ser Pro Glu
 340 345 350
 Asp Tyr Thr Leu Lys Val Ser Gln Ala Gly Lys Thr Leu Cys Leu Ser
 355 360 365
 Gly Phe Met Gly Met Asp Ile Pro Pro Pro Ser Gly Pro Leu Trp Ile
 370 375 380
 Leu Gly Asp Val Phe Ile Gly Arg Tyr Tyr Thr Val Phe Asp Arg Asp
 385 390 395 400
 Asn Asn Arg Val Gly Phe Ala Glu Ala Ala Arg Leu
 405 410

<210> 69

<211> 401

<212> PRT

<213> 智人

<400> 69

Met Lys Thr Leu Leu Leu Leu Leu Val Leu Leu Glu Leu Gly Glu
 1 5 10 15
 Ala Gln Gly Ser Leu His Arg Val Pro Leu Arg Arg His Pro Ser Leu
 20 25 30
 Lys Lys Lys Leu Arg Ala Arg Ser Gln Leu Ser Glu Phe Trp Lys Ser
 35 40 45
 His Asn Leu Asp Met Ile Gln Phe Thr Glu Ser Cys Ser Met Asp Gln
 50 55 60
 Ser Ala Lys Glu Pro Leu Ile Asn Tyr Leu Asp Met Glu Tyr Phe Gly
 65 70 75 80
 Thr Ile Ser Ile Gly Ser Pro Pro Gln Asn Phe Thr Val Ile Phe Asp
 85 90 95
 Thr Gly Ser Ser Asn Leu Trp Val Pro Ser Val Tyr Cys Thr Ser Pro
 100 105 110
 Ala Cys Lys Thr His Ser Arg Phe Gln Pro Ser Gln Ser Ser Thr Tyr
 115 120 125
 Ser Gln Pro Gly Gln Ser Phe Ser Ile Gln Tyr Gly Thr Gly Ser Leu
 130 135 140
 Ser Gly Ile Ile Gly Ala Asp Gln Val Ser Ala Phe Ala Thr Gln Val
 145 150 155 160
 Glu Gly Leu Thr Val Val Gly Gln Gln Phe Gly Glu Ser Val Thr Glu
 165 170 175
 Pro Gly Gln Thr Phe Val Asp Ala Glu Phe Asp Gly Ile Leu Gly Leu
 180 185 190

Gly Tyr Pro Ser Leu Ala Val Gly Gly Val Thr Pro Val Phe Asp Asn
 195 200 205
 Met Met Ala Gln Asn Leu Val Asp Leu Pro Met Phe Ser Val Tyr Met
 210 215 220
 Ser Ser Asn Pro Glu Gly Gly Ala Gly Ser Glu Leu Ile Phe Gly Gly
 225 230 235 240
 Tyr Asp His Ser His Phe Ser Gly Ser Leu Asn Trp Val Pro Val Thr
 245 250 255
 Lys Gln Ala Tyr Trp Gln Ile Ala Leu Asp Asn Ile Gln Val Gly Gly
 260 265 270
 Thr Val Met Phe Cys Ser Glu Gly Cys Gln Ala Ile Val Asp Thr Gly
 275 280 285
 Thr Ser Leu Ile Thr Gly Pro Ser Asp Lys Ile Lys Gln Leu Gln Asn
 290 295 300
 Ala Ile Gly Ala Ala Pro Val Asp Gly Glu Tyr Ala Val Glu Cys Ala
 305 310 315 320
 Asn Leu Asn Val Met Pro Asp Val Thr Phe Thr Ile Asn Gly Val Pro
 325 330 335
 Tyr Thr Leu Ser Pro Thr Ala Tyr Thr Leu Leu Asp Phe Val Asp Gly
 340 345 350
 Met Gln Phe Cys Ser Ser Gly Phe Gln Gly Leu Asp Ile His Pro Pro
 355 360 365
 Ala Gly Pro Leu Trp Ile Leu Gly Asp Val Phe Ile Arg Gln Phe Tyr
 370 375 380
 Ser Val Phe Asp Arg Gly Asn Asn Arg Val Gly Leu Ala Pro Ala Val
 385 390 395 400
 Pro

<210> 70

<211> 396

<212> PRT

<213> 智人

<400> 70

Met Lys Thr Leu Leu Leu Leu Leu Val Leu Leu Glu Leu Gly Glu
 1 5 10 15
 Ala Gln Gly Ser Leu His Arg Val Pro Leu Arg Arg His Pro Ser Leu
 20 25 30
 Lys Lys Lys Leu Arg Ala Arg Ser Gln Leu Ser Glu Phe Trp Lys Ser
 35 40 45
 His Asn Leu Asp Met Ile Gln Phe Thr Glu Ser Cys Ser Met Asp Gln

50	55	60
Ser Ala Lys Glu Pro Leu Ile Asn Tyr Leu Asp Met Glu Tyr Phe Gly		
65	70	75
Thr Ile Ser Ile Gly Ser Pro Pro Gln Asn Phe Thr Val Ile Phe Asp		
85	90	95
Thr Gly Ser Ser Asn Leu Trp Val Pro Ser Val Tyr Cys Thr Ser Pro		
100	105	110
Ala Cys Lys Thr His Ser Arg Phe Gln Pro Ser Gln Ser Ser Thr Tyr		
115	120	125
Ser Gln Pro Gly Gln Ser Phe Ser Ile Gln Tyr Gly Thr Gly Ser Leu		
130	135	140
Ser Gly Ile Ile Gly Ala Asp Gln Val Ser Val Glu Gly Leu Thr Val		
145	150	155
Val Gly Gln Gln Phe Gly Glu Ser Val Thr Glu Pro Gly Gln Thr Phe		
165	170	175
Val Asp Ala Glu Phe Asp Gly Ile Leu Gly Leu Gly Tyr Pro Ser Leu		
180	185	190
Ala Val Gly Gly Val Thr Pro Val Phe Asp Asn Met Met Ala Gln Asn		
195	200	205
Leu Val Asp Leu Pro Met Phe Ser Val Tyr Met Ser Ser Asn Pro Glu		
210	215	220
Gly Gly Ala Gly Ser Glu Leu Ile Phe Gly Gly Tyr Asp His Ser His		
225	230	235
Phe Ser Gly Ser Leu Asn Trp Val Pro Val Thr Lys Gln Ala Tyr Trp		
245	250	255
Gln Ile Ala Leu Asp Asn Ile Gln Val Gly Gly Thr Val Met Phe Cys		
260	265	270
Ser Glu Gly Cys Gln Ala Ile Val Asp Thr Gly Thr Ser Leu Ile Thr		
275	280	285
Gly Pro Ser Asp Lys Ile Lys Gln Leu Gln Asn Ala Ile Gly Ala Ala		
290	295	300
Pro Val Asp Gly Glu Tyr Ala Val Glu Cys Ala Asn Leu Asn Val Met		
305	310	315
Pro Asp Val Thr Phe Thr Ile Asn Gly Val Pro Tyr Thr Leu Ser Pro		
325	330	335
Thr Ala Tyr Thr Leu Leu Asp Phe Val Asp Gly Met Gln Phe Cys Ser		
340	345	350
Ser Gly Phe Gln Gly Leu Asp Ile His Pro Pro Ala Gly Pro Leu Trp		
355	360	365

Ile Leu Gly Asp Val Phe Ile Arg Gln Phe Tyr Ser Val Phe Asp Arg
 370 375 380
 Gly Asn Asn Arg Val Gly Leu Ala Pro Ala Val Pro
 385 390 395
 <210> 71
 <211> 363
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 71
 Met Lys Thr Leu Leu Leu Leu Leu Leu Val Leu Leu Glu Leu Gly Glu
 1 5 10 15
 Ala Gln Gly Ser Leu His Arg Val Pro Leu Arg Arg His Pro Ser Leu
 20 25 30
 Lys Lys Lys Leu Arg Ala Arg Ser Gln Leu Ser Glu Phe Trp Lys Ser
 35 40 45
 His Asn Leu Asp Met Ile Gln Phe Thr Glu Ser Cys Ser Met Asp Gln
 50 55 60
 Ser Ala Lys Glu Pro Leu Ile Asn Tyr Leu Asp Met Glu Tyr Phe Gly
 65 70 75 80
 Thr Ile Ser Ile Gly Ser Pro Pro Gln Asn Phe Thr Val Ile Phe Asp
 85 90 95
 Thr Gly Ser Ser Asn Leu Trp Val Pro Ser Val Tyr Cys Thr Ser Pro
 100 105 110
 Ala Cys Lys Thr His Ser Arg Phe Gln Pro Ser Gln Ser Ser Thr Tyr
 115 120 125
 Ser Gln Pro Gly Gln Ser Phe Ser Ile Gln Tyr Gly Thr Gly Ser Leu
 130 135 140
 Ser Gly Ile Ile Gly Ala Asp Gln Val Ser Val Glu Gly Leu Thr Val
 145 150 155 160
 Val Gly Gln Gln Phe Gly Glu Ser Val Thr Glu Pro Gly Gln Thr Phe
 165 170 175
 Val Asp Ala Glu Phe Asp Gly Ile Leu Gly Leu Gly Tyr Pro Ser Leu
 180 185 190
 Ala Val Gly Gly Val Thr Pro Val Phe Asp Asn Met Met Ala Gln Asn
 195 200 205
 Leu Val Asp Leu Pro Met Phe Ser Val Tyr Met Ser Ser Asn Pro Glu
 210 215 220
 Gly Gly Ala Gly Ser Glu Leu Ile Phe Gly Gly Tyr Asp His Ser His
 225 230 235 240

Phe Ser Gly Ser Leu Asn Trp Val Pro Val Thr Lys Gln Ala Tyr Trp
 245 250 255
 Gln Ile Ala Leu Asp Asn Met Leu Trp Ser Val Pro Thr Leu Thr Ser
 260 265 270
 Cys Arg Met Ser Pro Ser Pro Leu Thr Glu Ser Pro Ile Pro Ser Ala
 275 280 285
 Gln Leu Pro Thr Pro Tyr Trp Thr Ser Trp Met Glu Cys Ser Ser Ala
 290 295 300
 Ala Val Ala Phe Lys Asp Leu Thr Ser Thr Leu Gln Leu Gly Pro Ser
 305 310 315 320
 Gly Ser Trp Gly Met Ser Ser Phe Asp Ser Phe Thr Gln Ser Leu Thr
 325 330 335
 Val Gly Ile Thr Val Trp Asp Trp Pro Gln Gln Ser Pro Lys Glu Gly
 340 345 350
 Pro Cys Val Cys Ala Cys Leu Ser Asp Arg Pro
 355 360

<210> 72

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 底物竞争性抑制剂,L803-mts

<220>

<221> 尚未归类的特性

<222> (11) .. (11)

<223> 可以在N端十四酰化

<220>

<221> 尚未归类的特性

<222> (11) .. (11)

<223> 可以为磷酸化残基

<400> 72

Gly Lys Glu Ala Pro Pro Ala Pro Pro Gln Ser Pro
 1 5 10

酸性 pH 值下的 A β 42 聚集
[20 μ M A β 42]

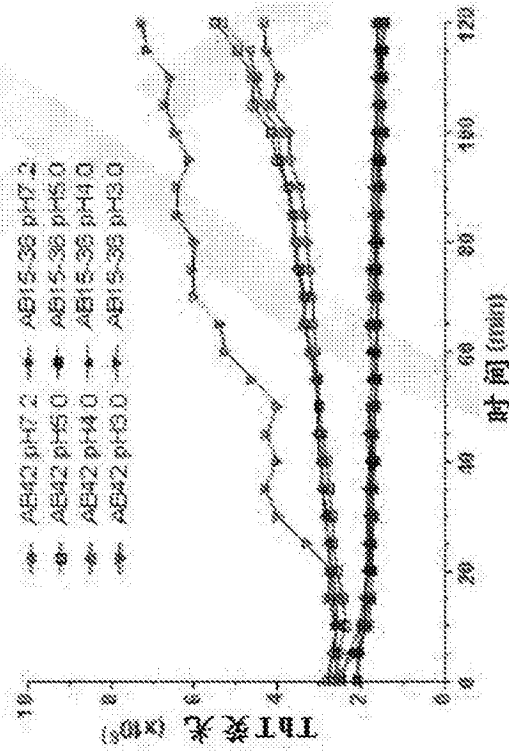


图 1B

生理 pH 值下的 A β 42 聚集
[20 μ M A β 42]

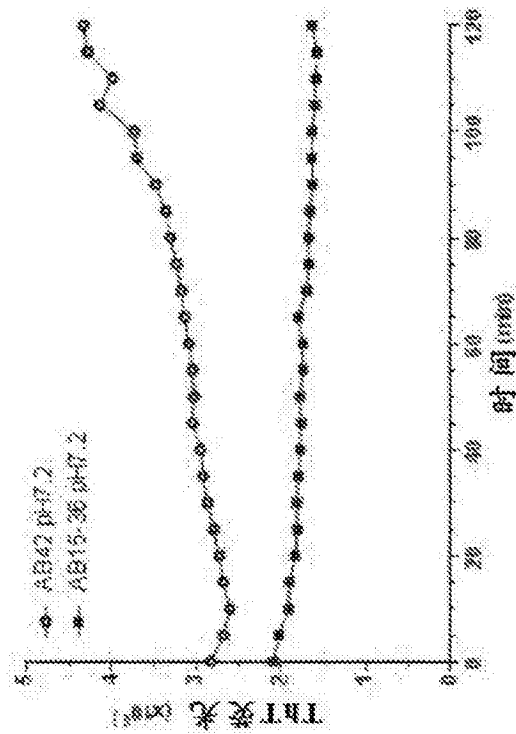
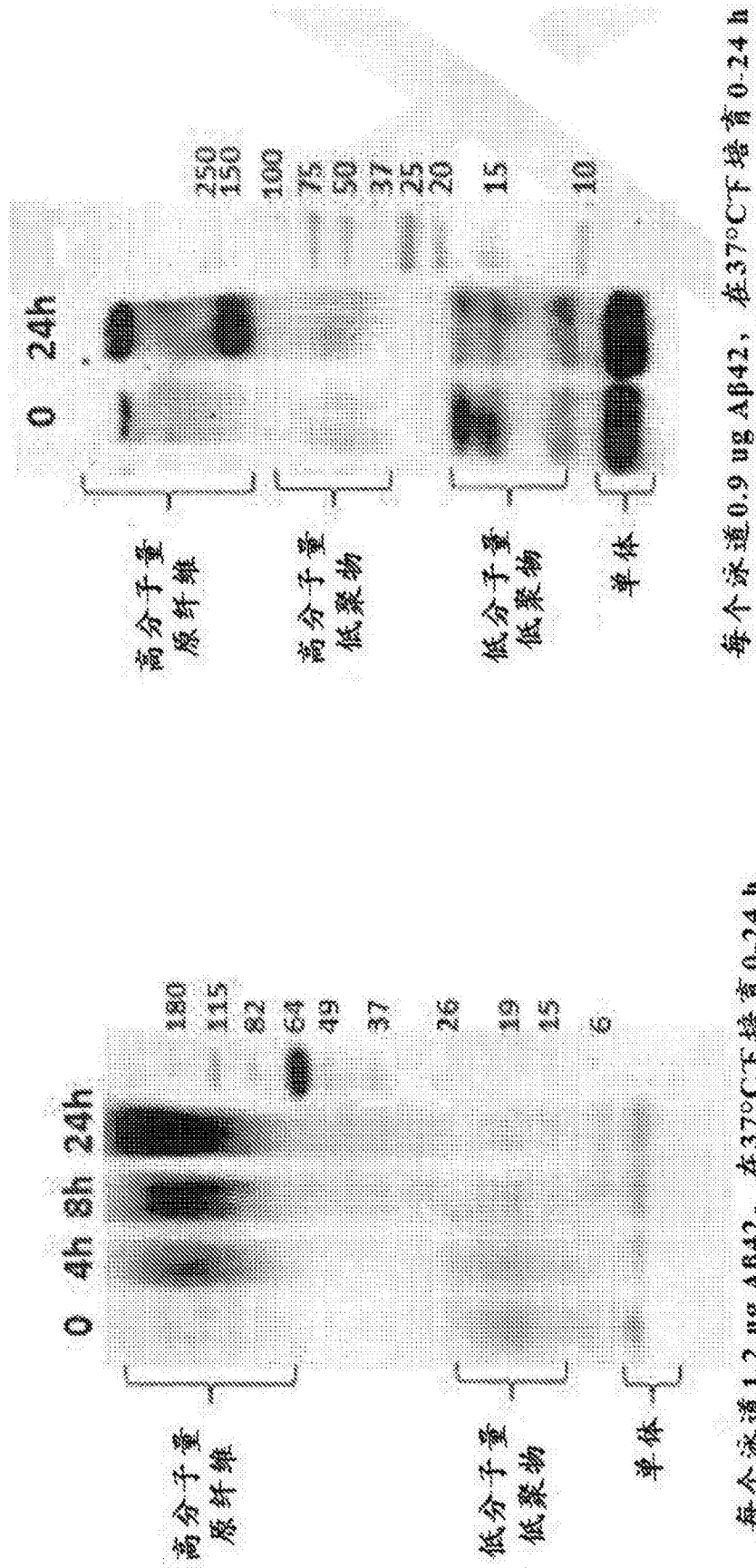
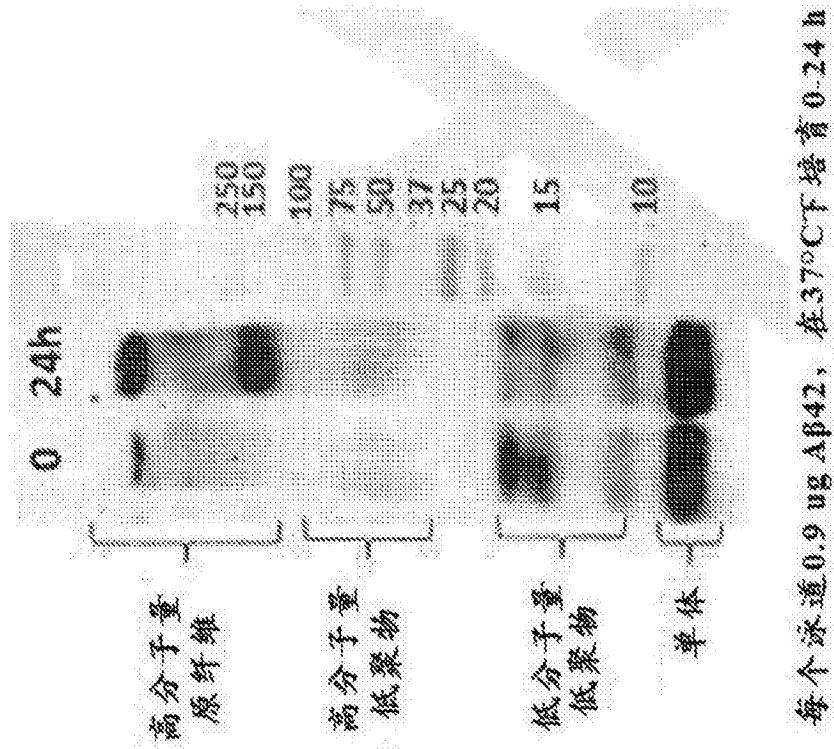


图 1A



每个泳道 1.2 μg Aβ42, 在 37°C 下培育 0-24 h

图 2A



每个泳道 0.9 μg Aβ42, 在 37°C 下培育 0-24 h

图 2B

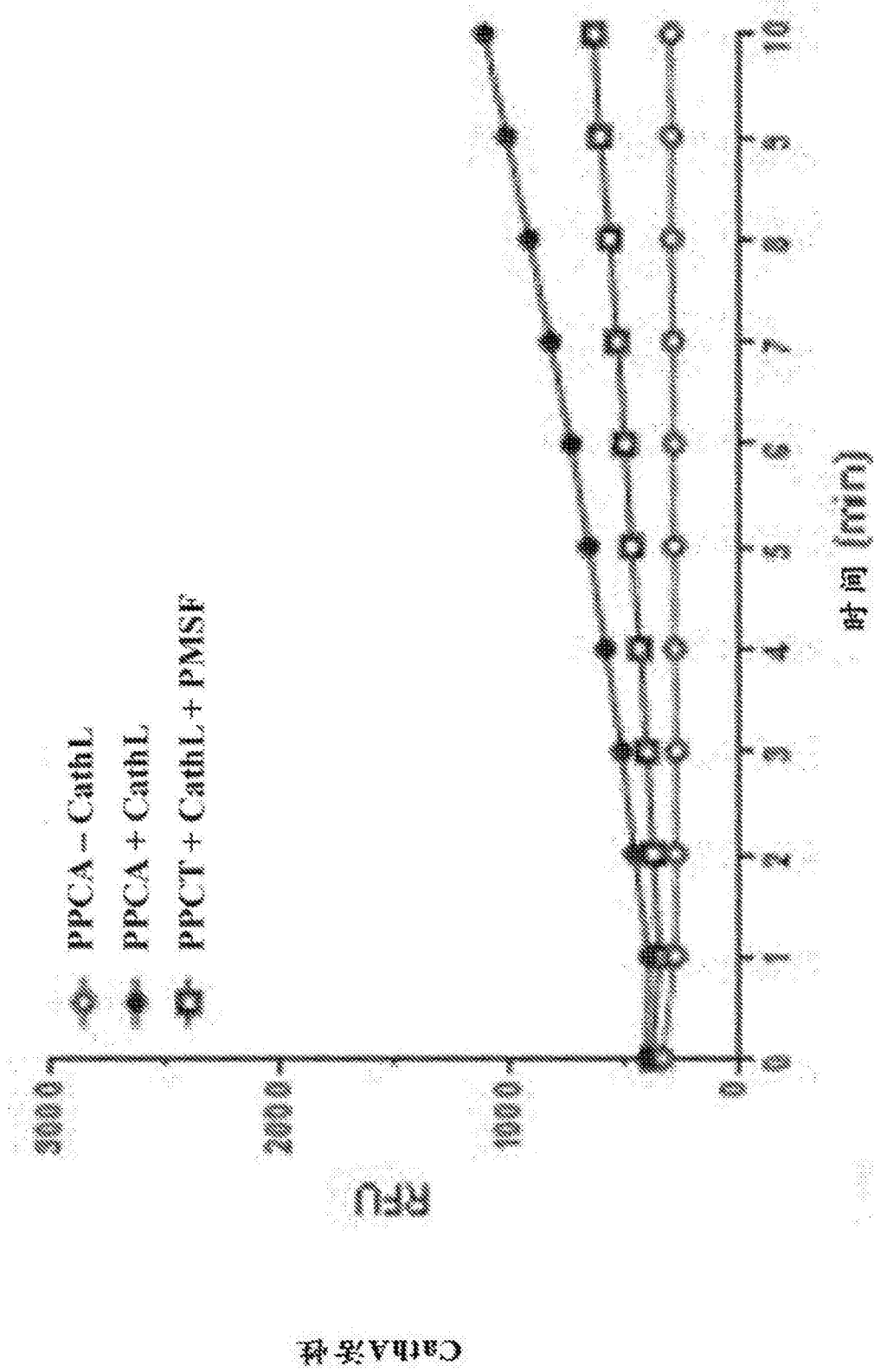


图3A

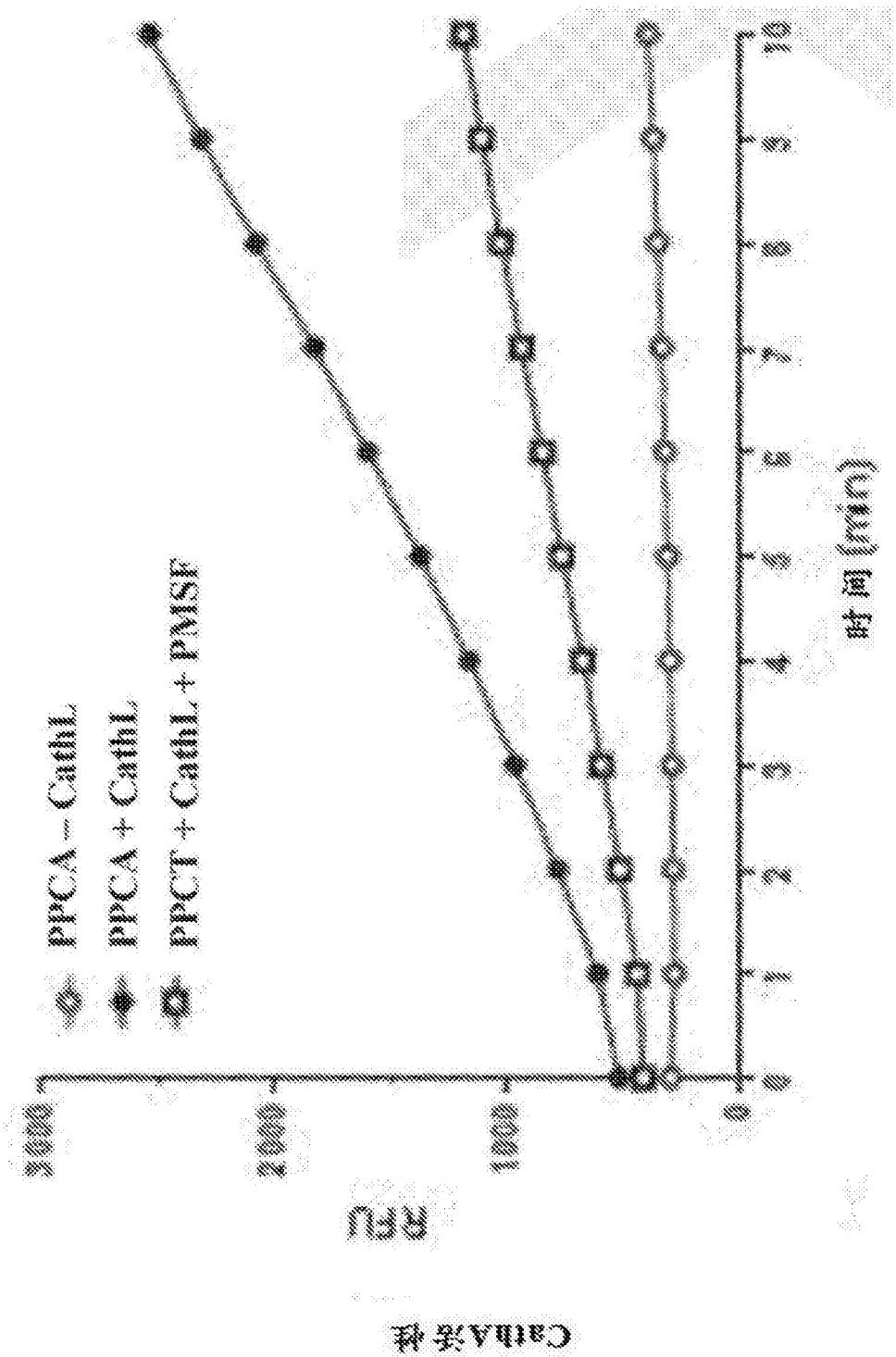


图3B

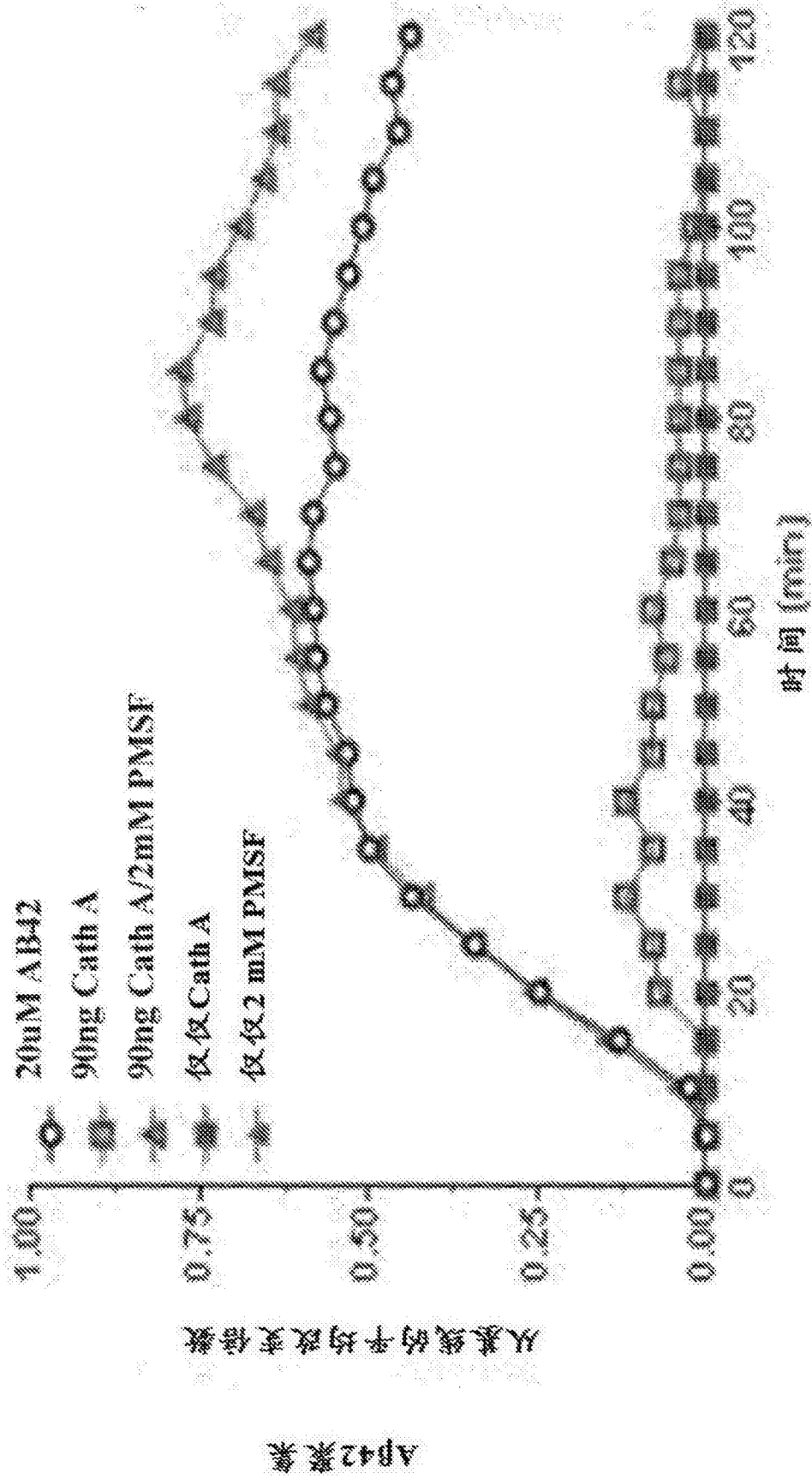


图3C

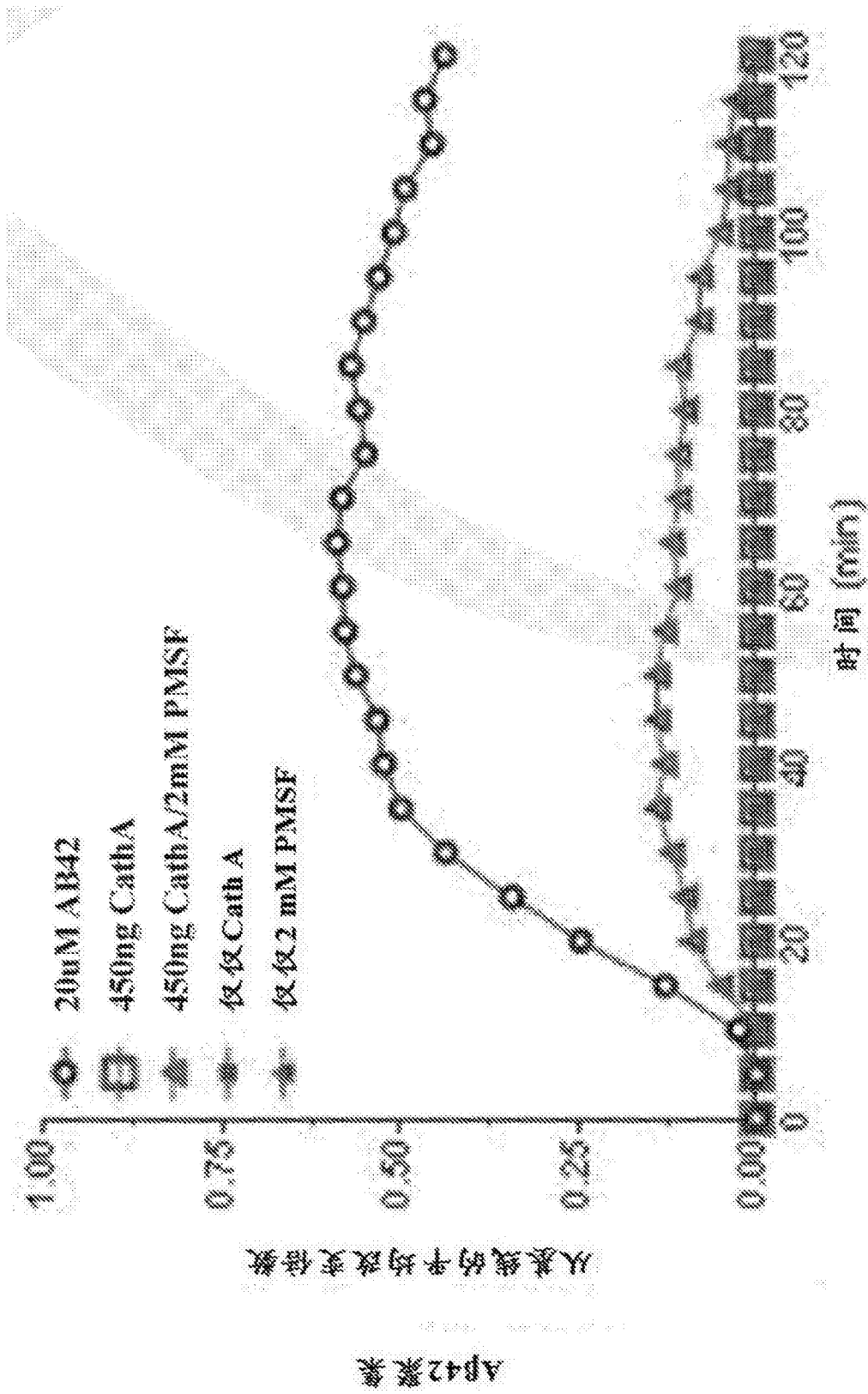


图3D

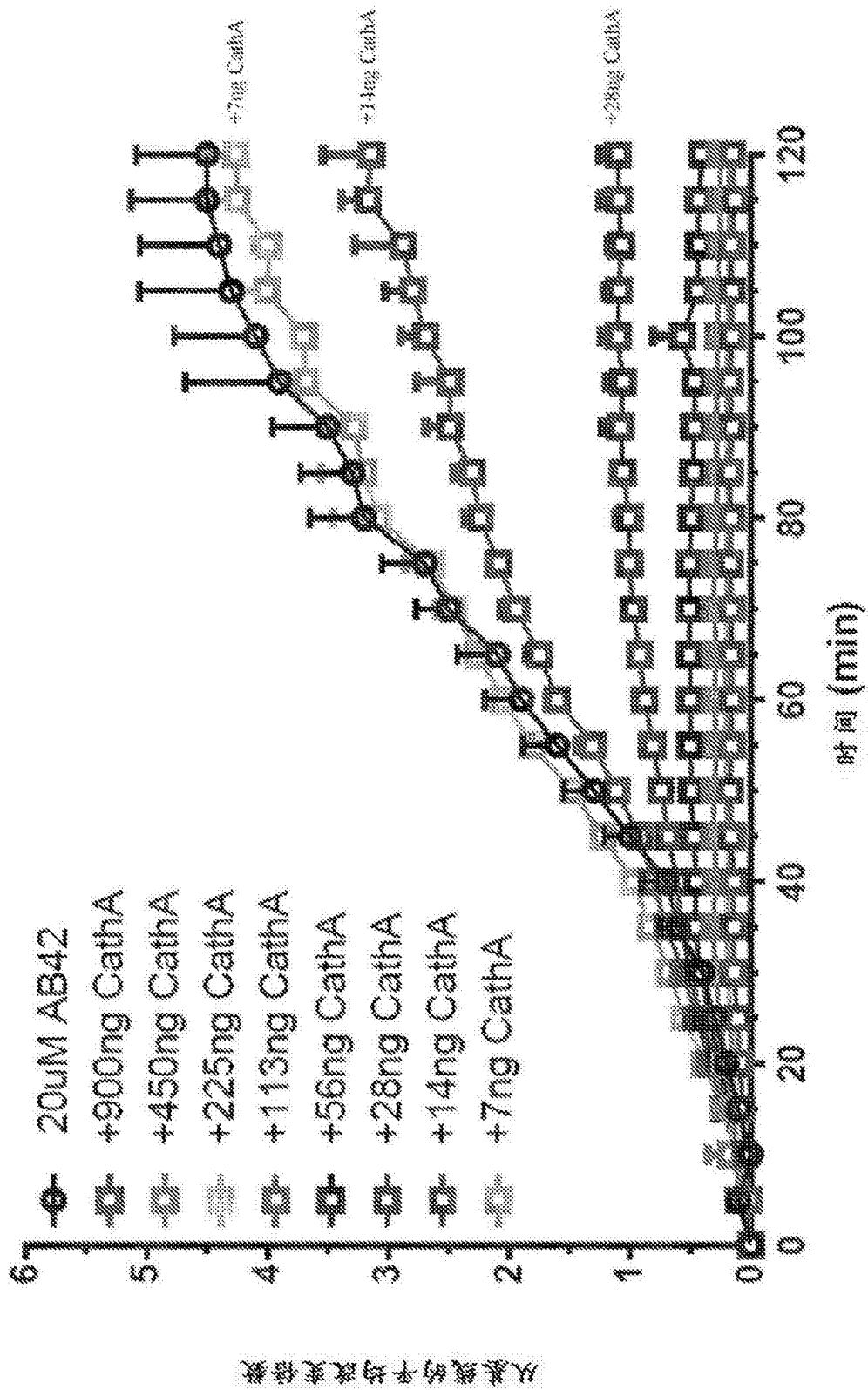


图4A

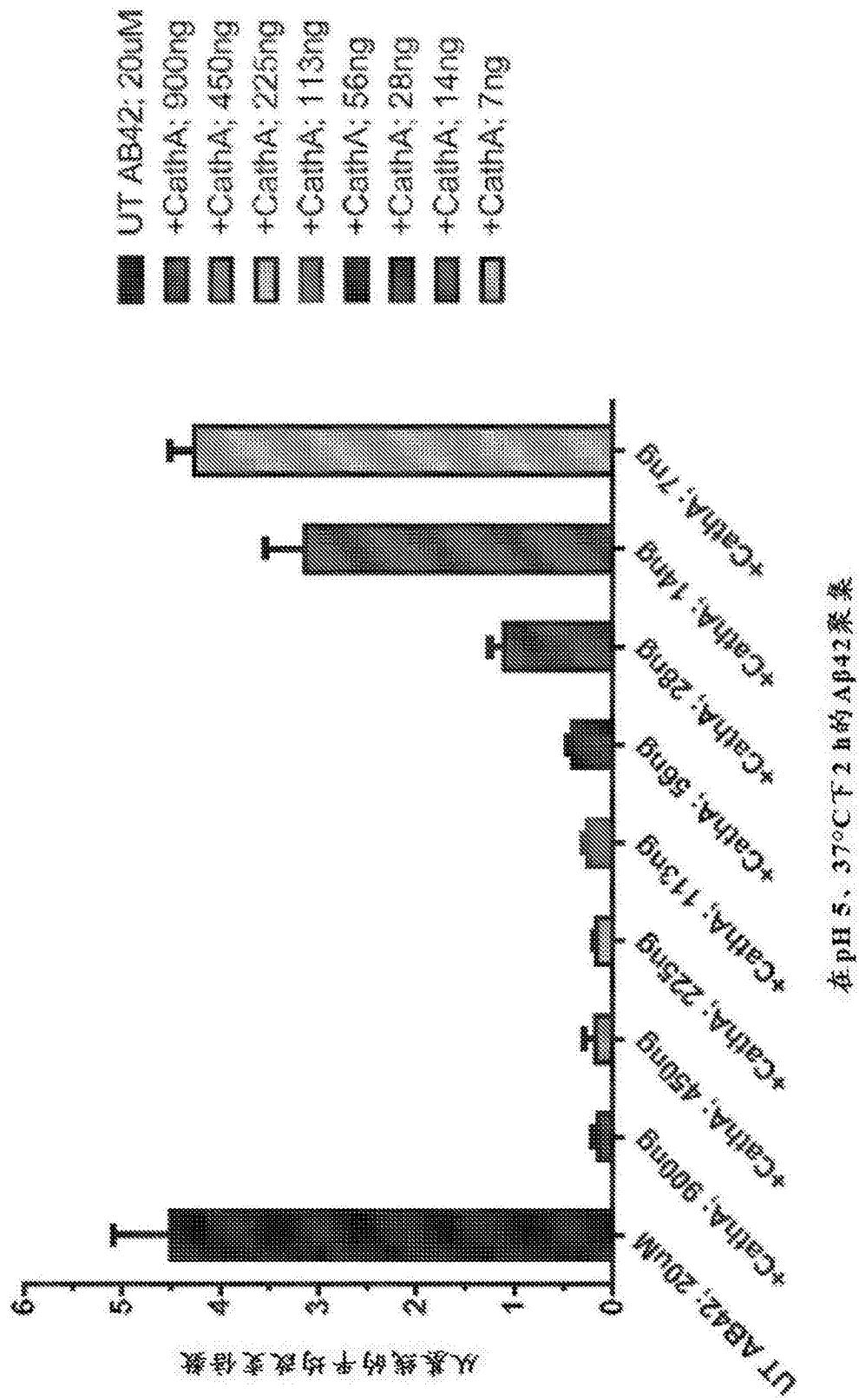


图4B

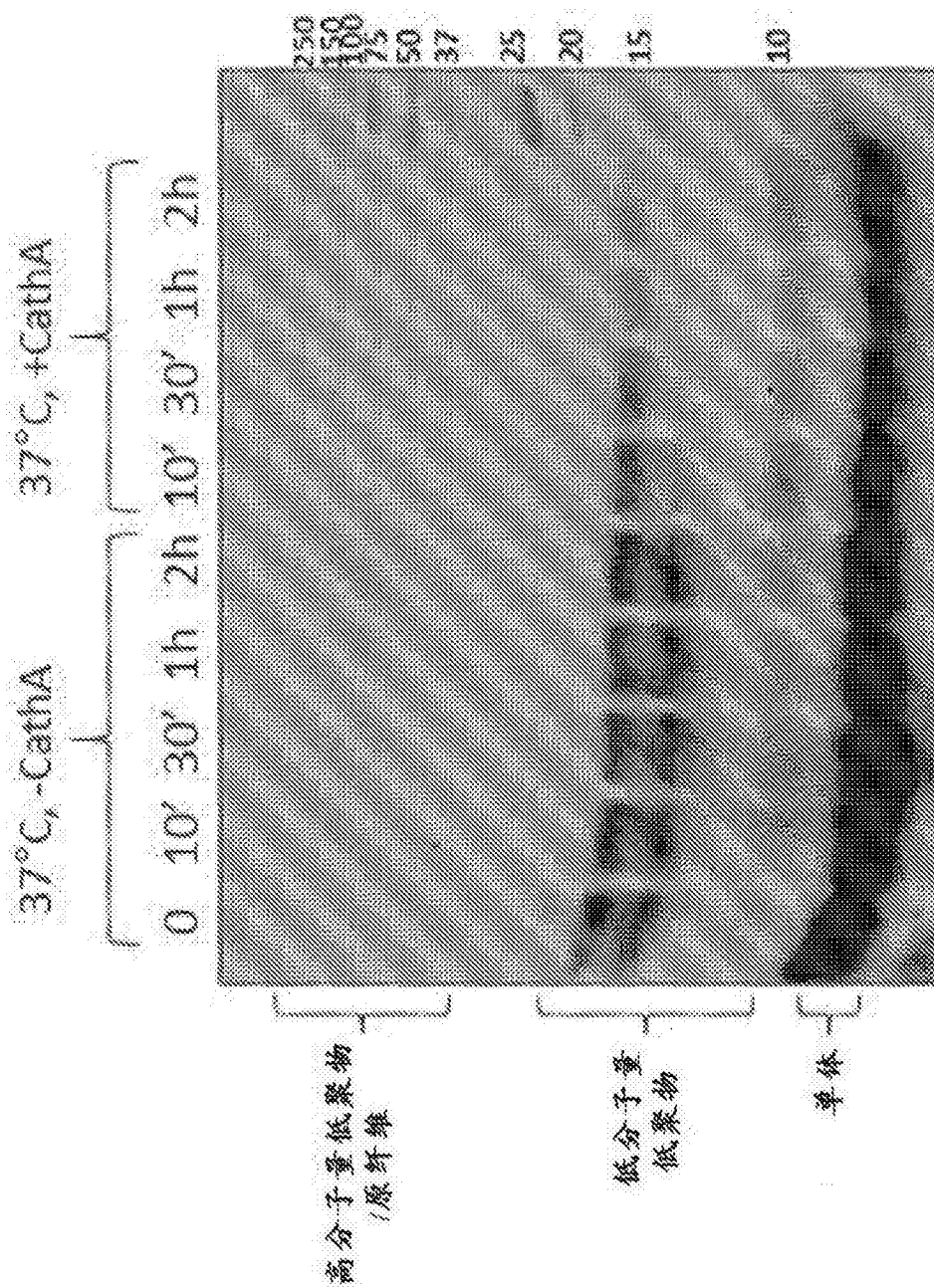


图5

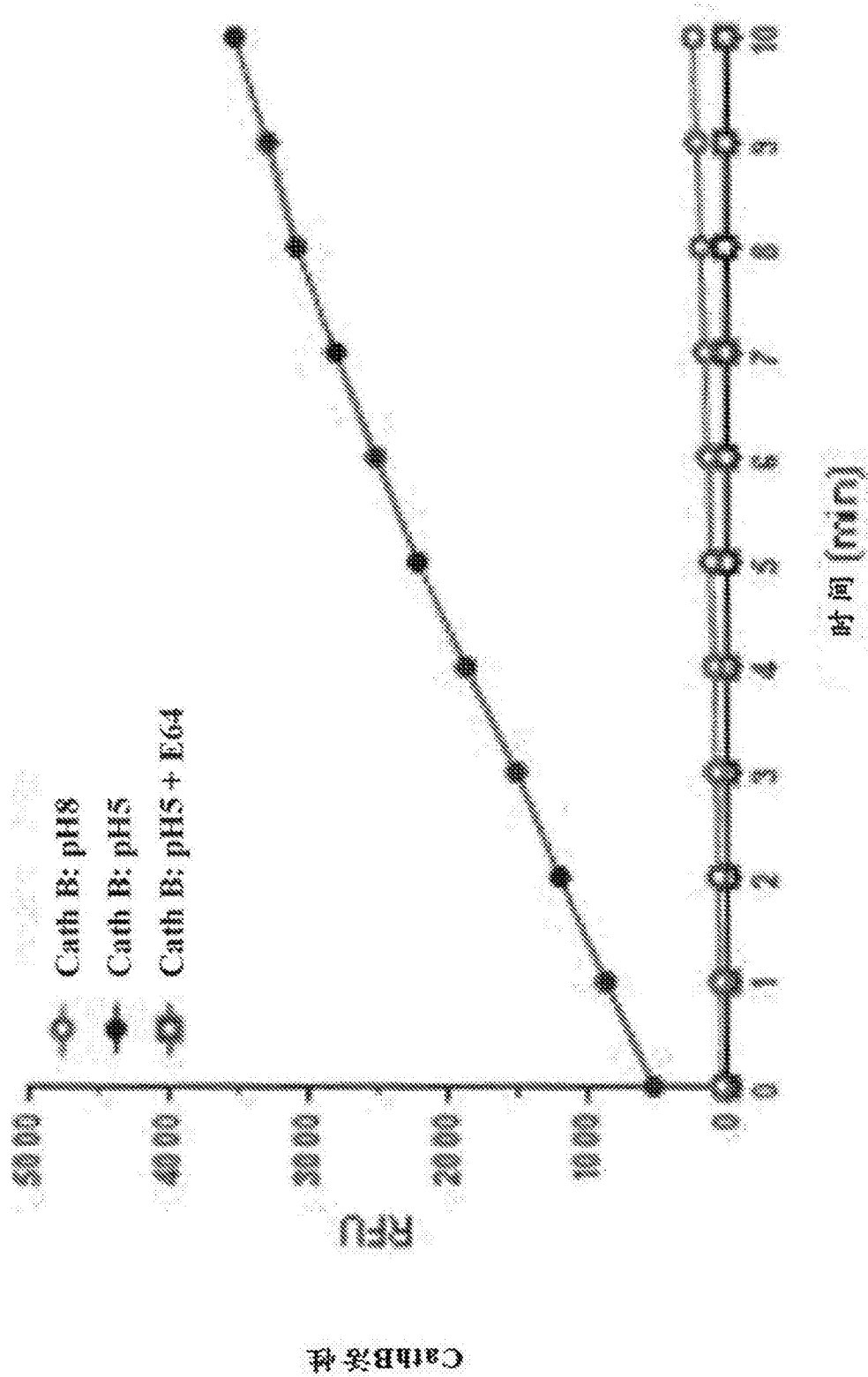


图6A

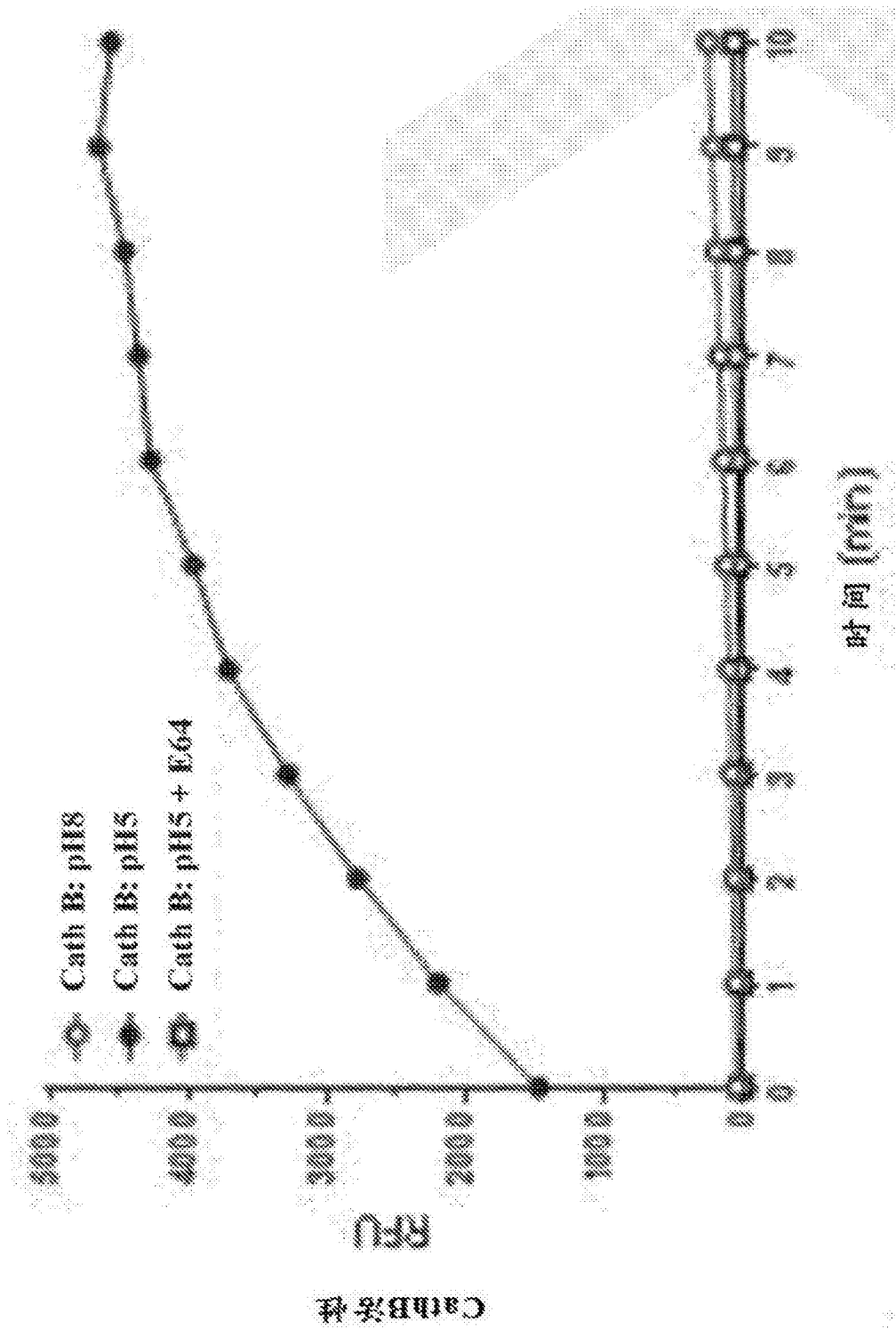


图6B

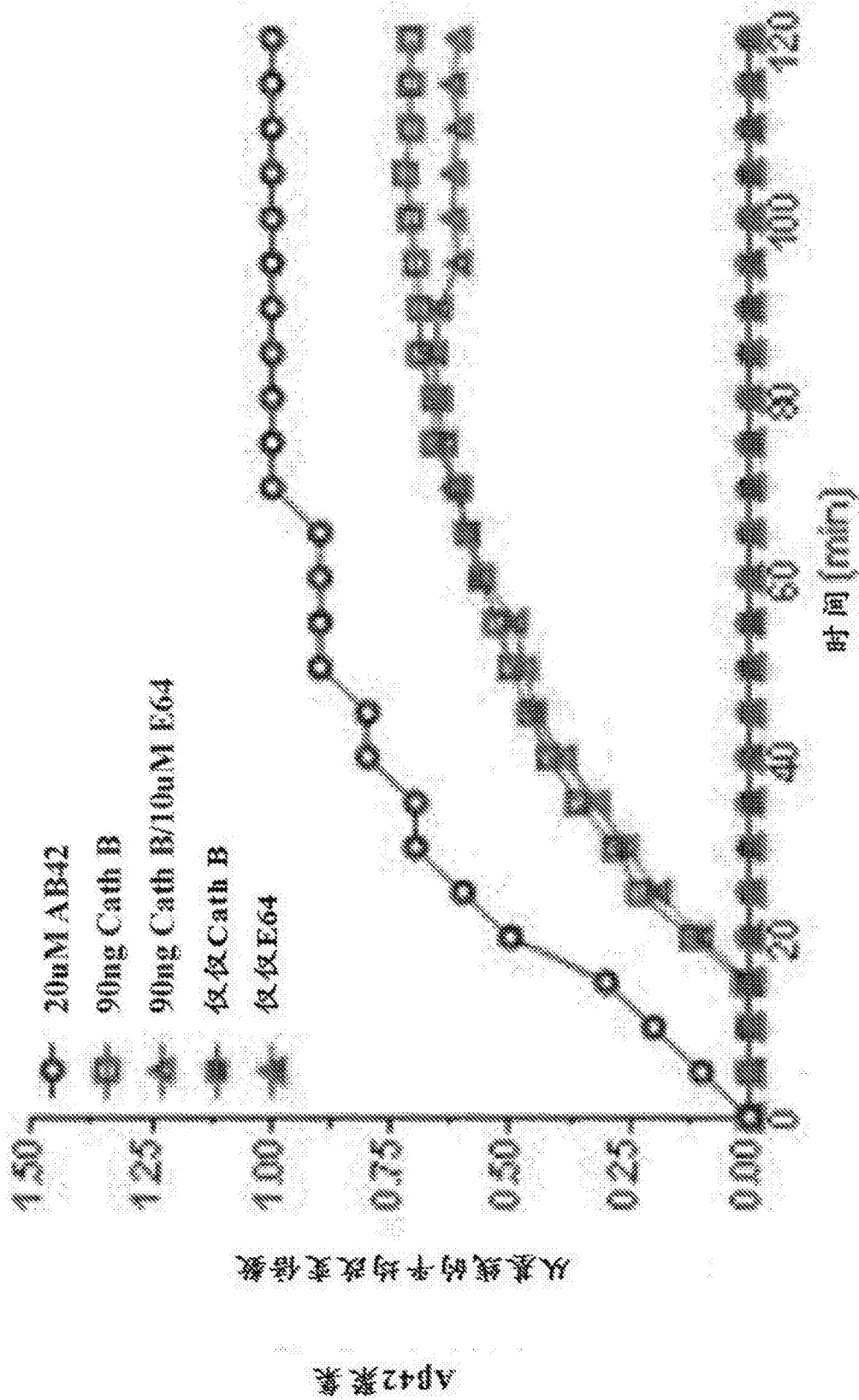


图6C

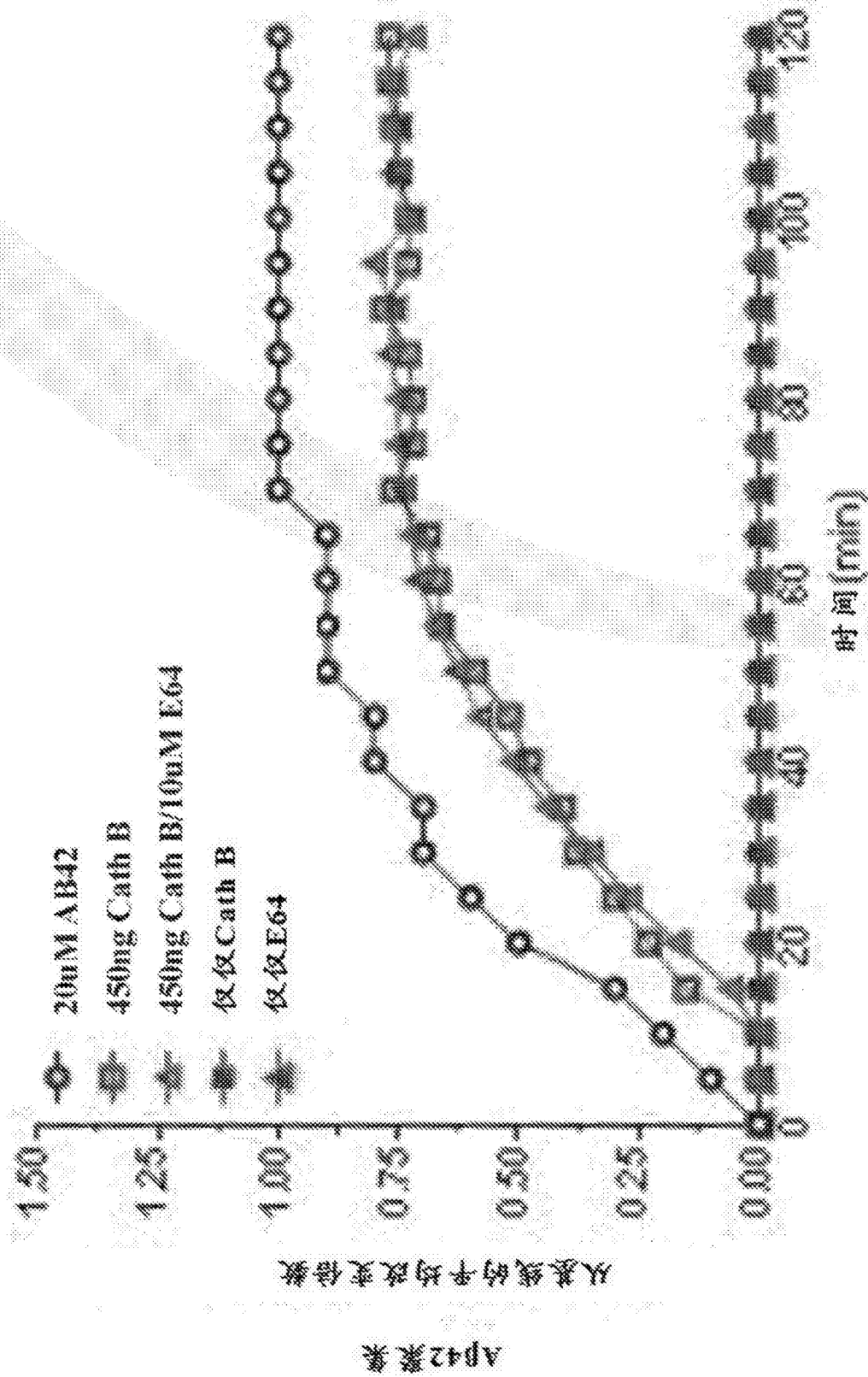


图6D

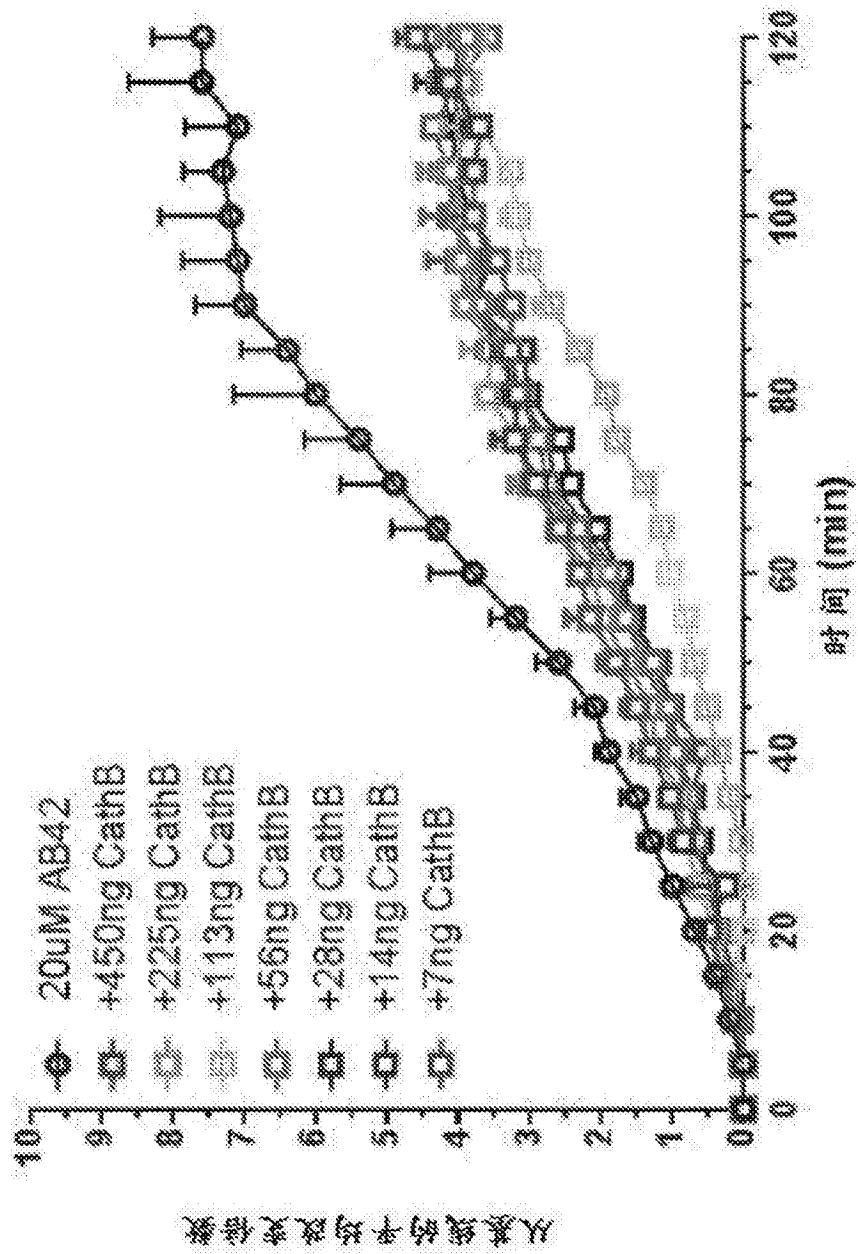


图7A

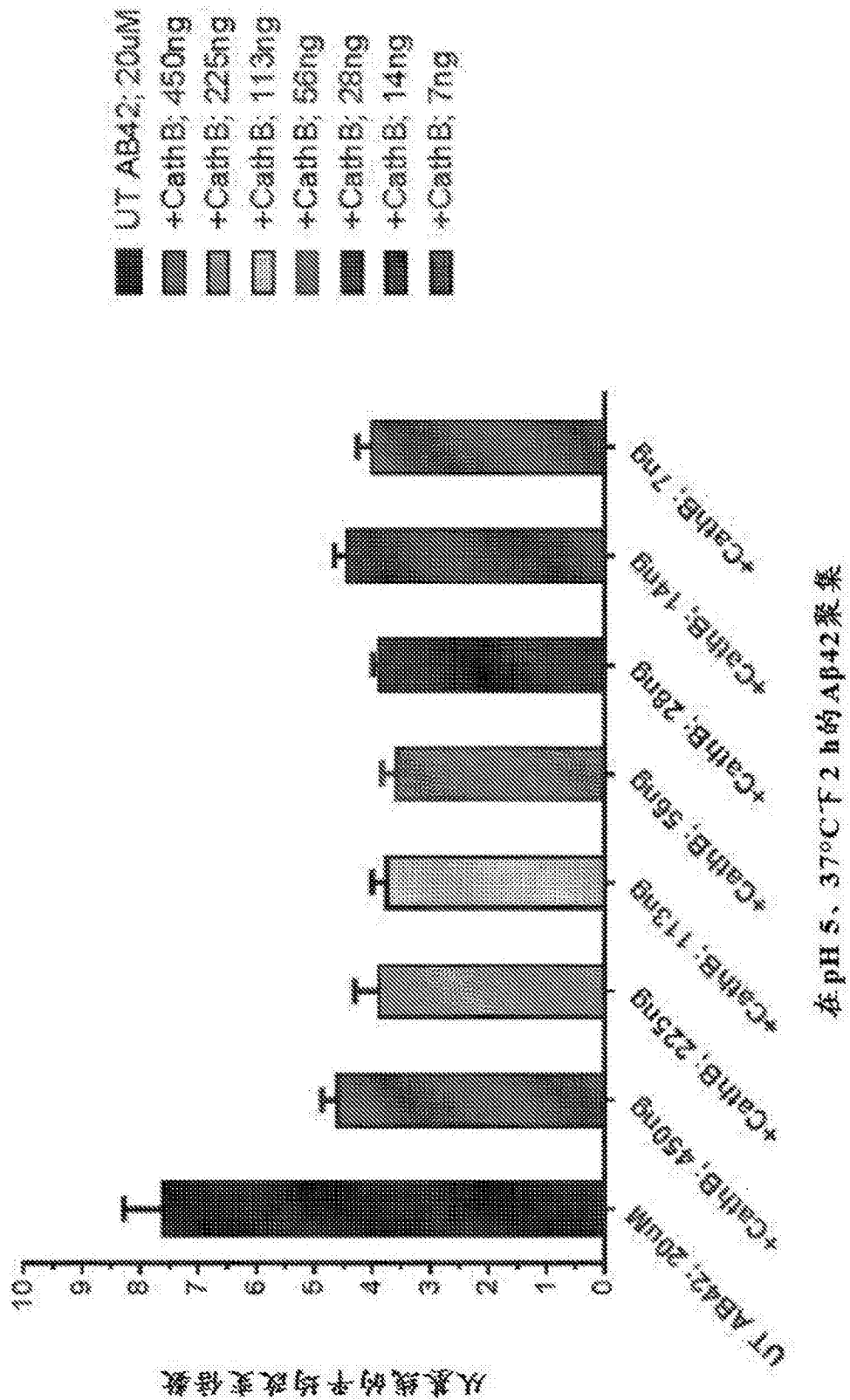


图7B

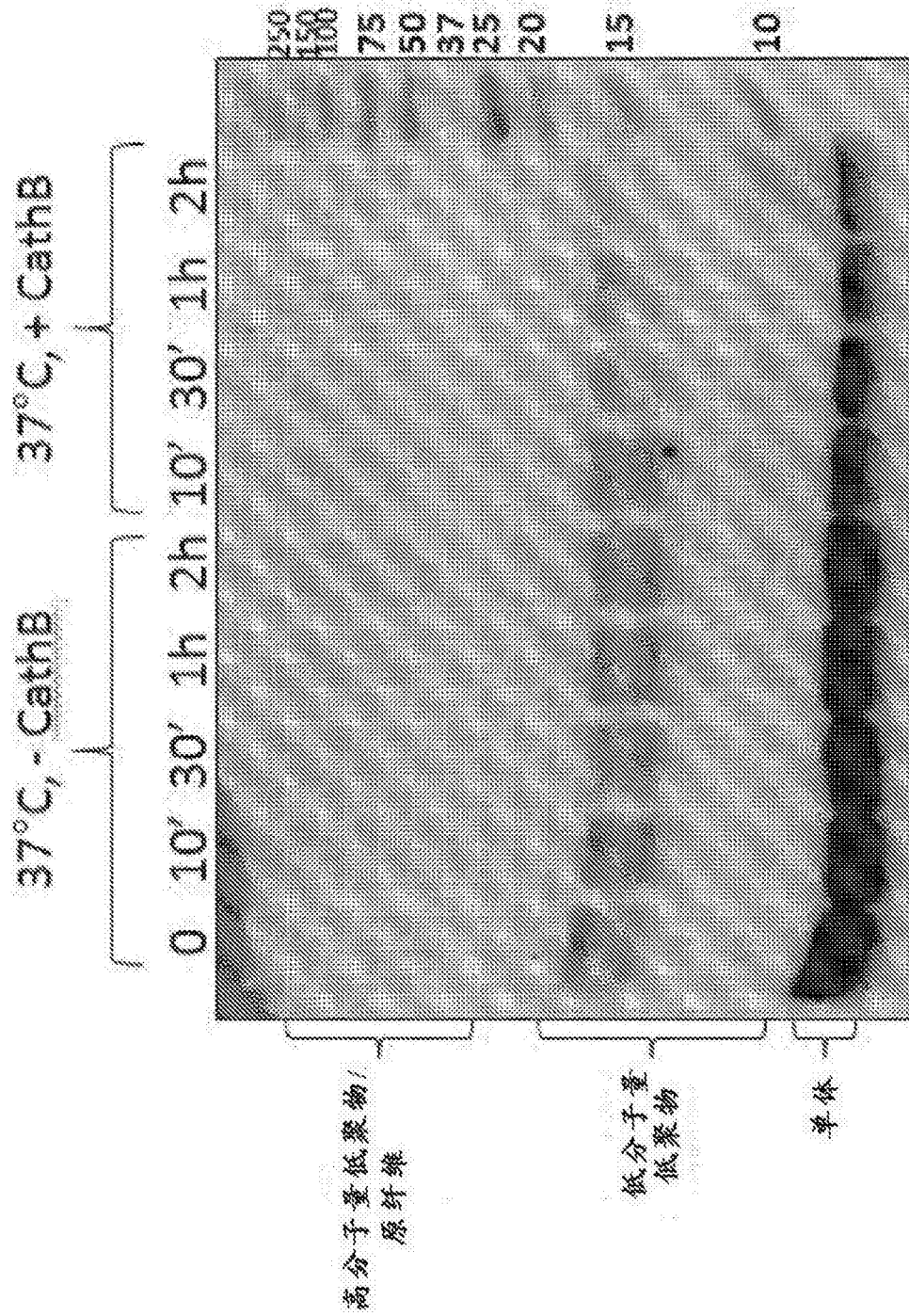


图8

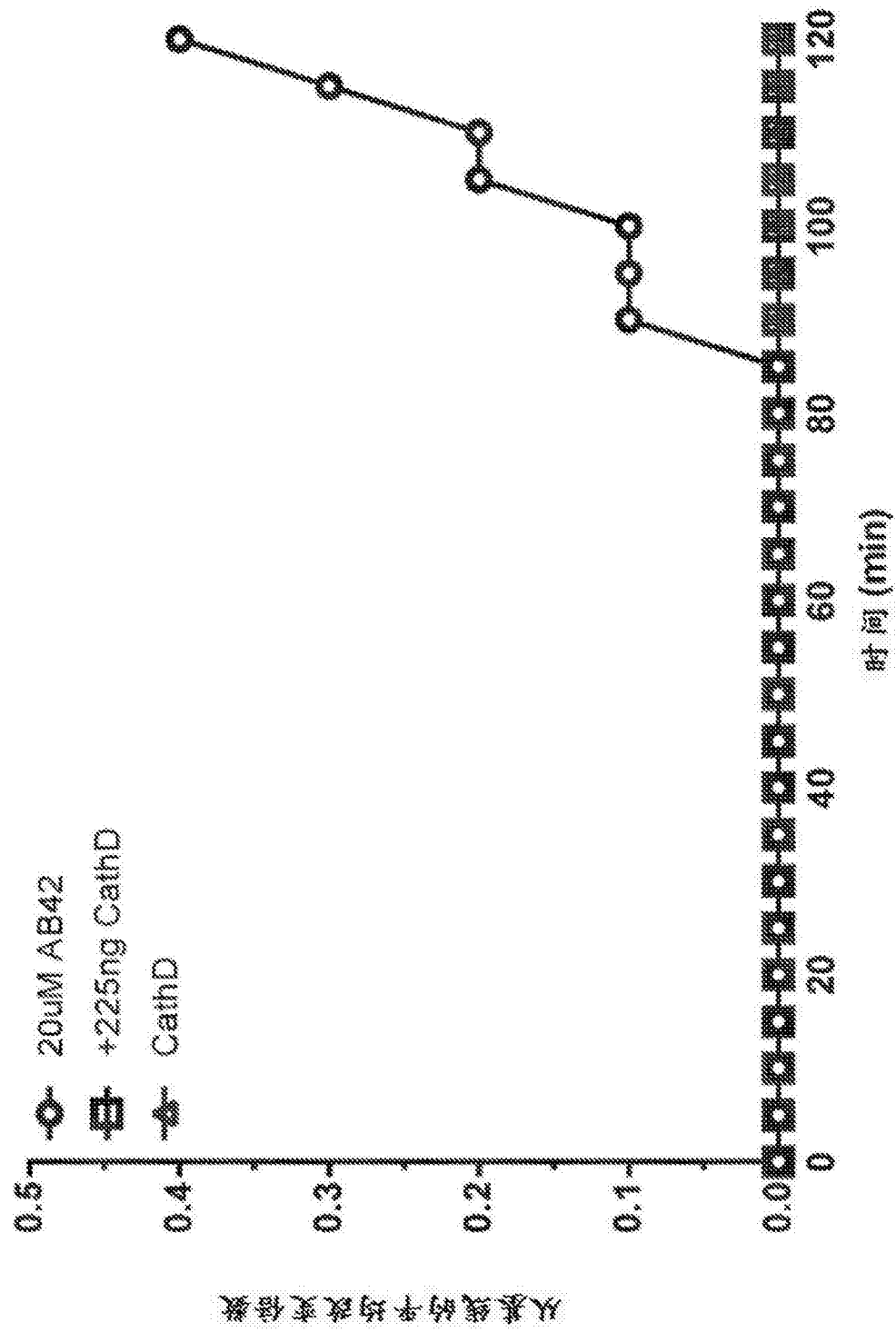


图9

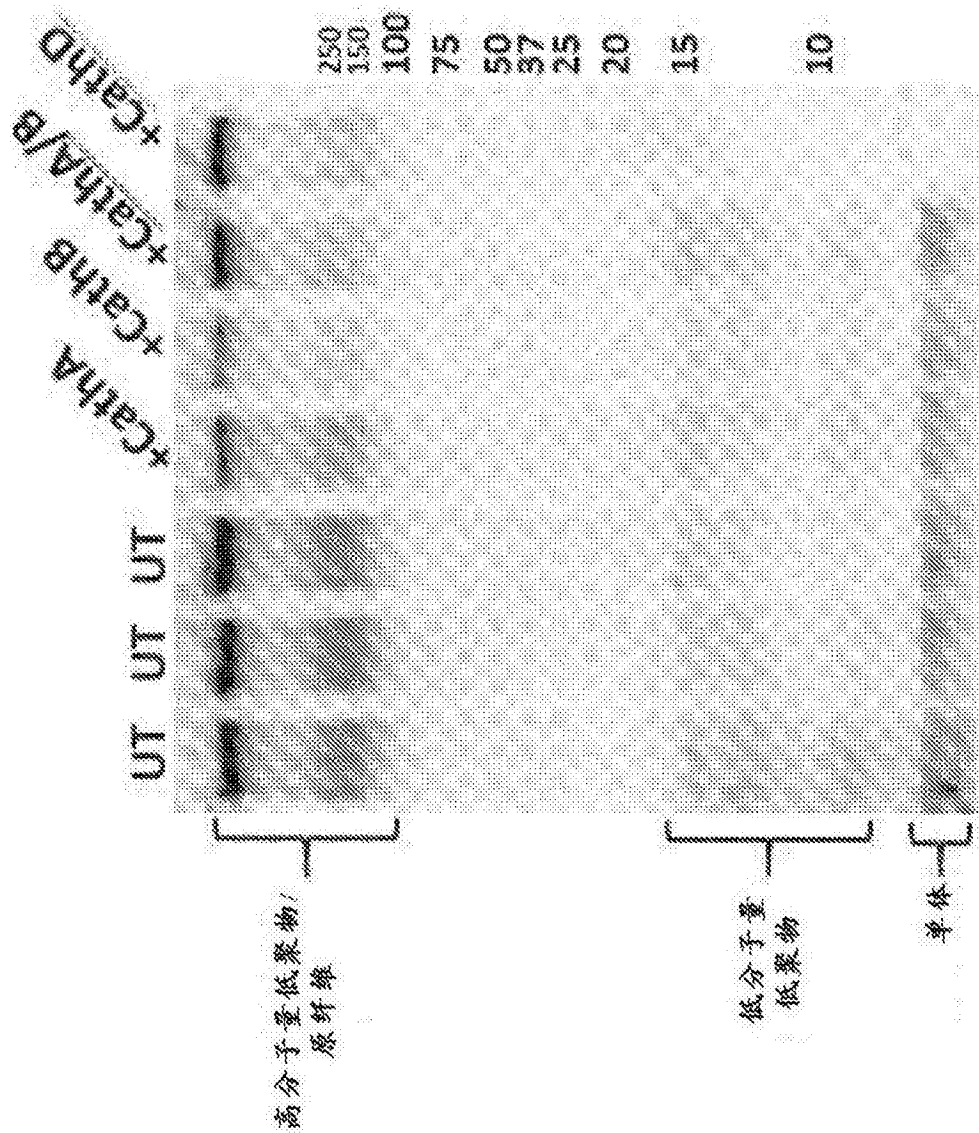


图10

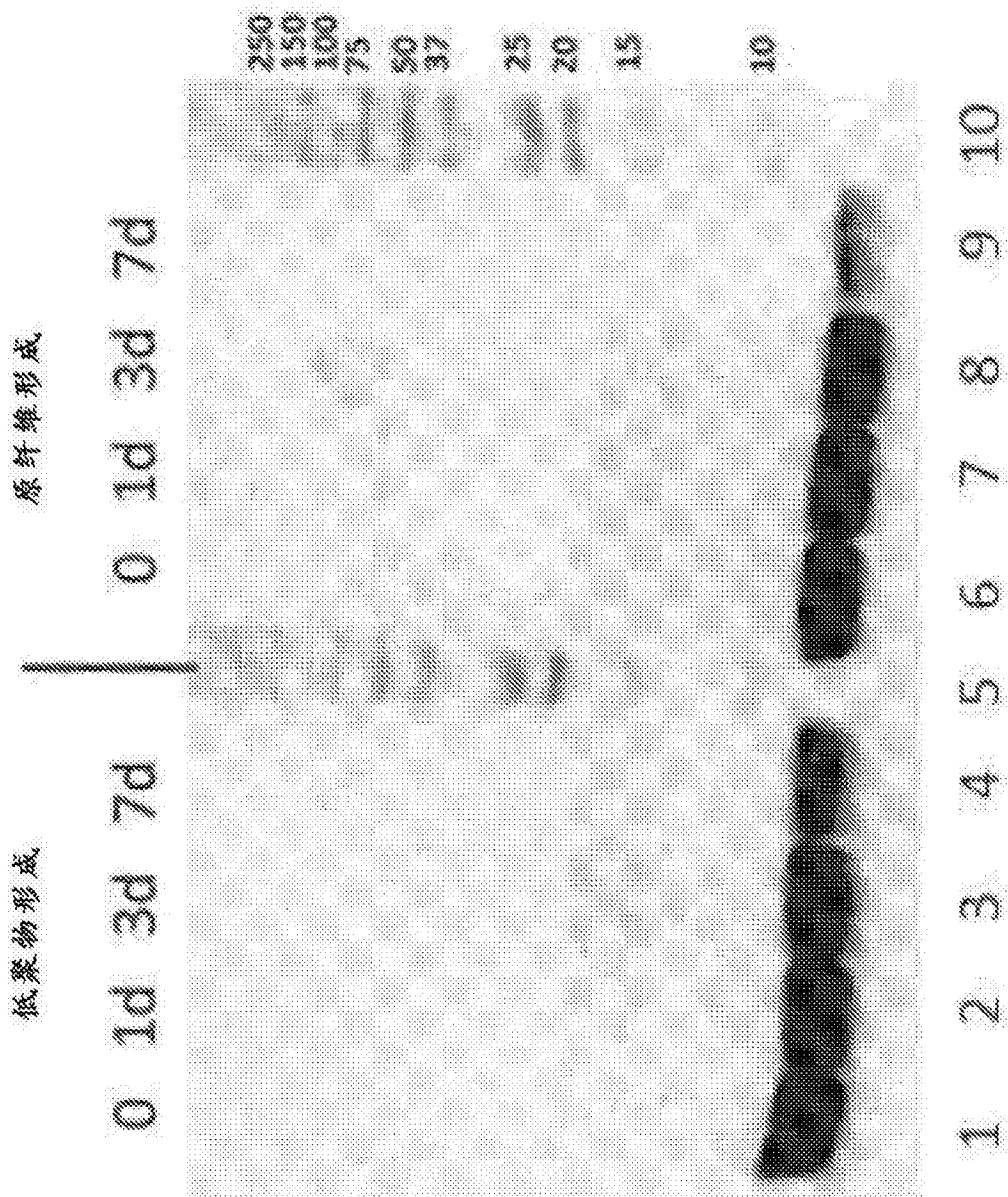


图11

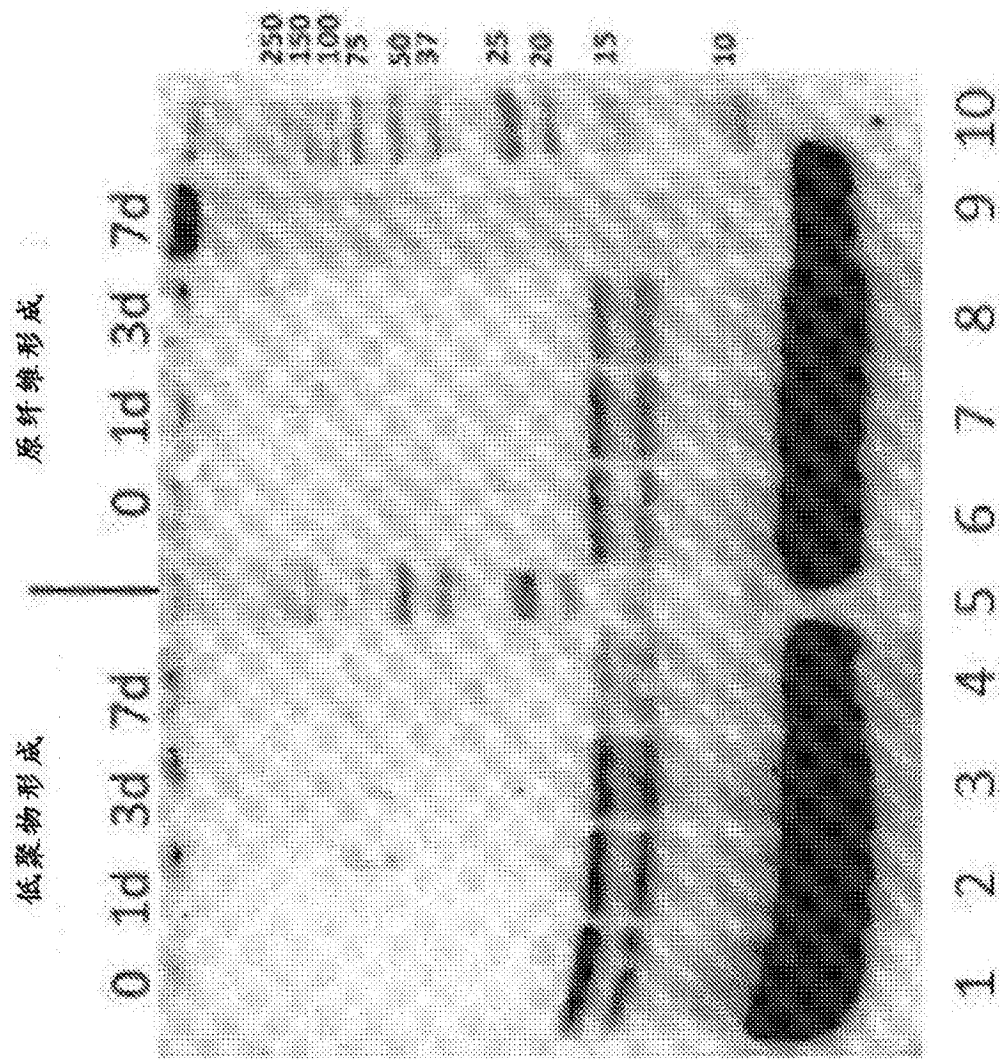


图12

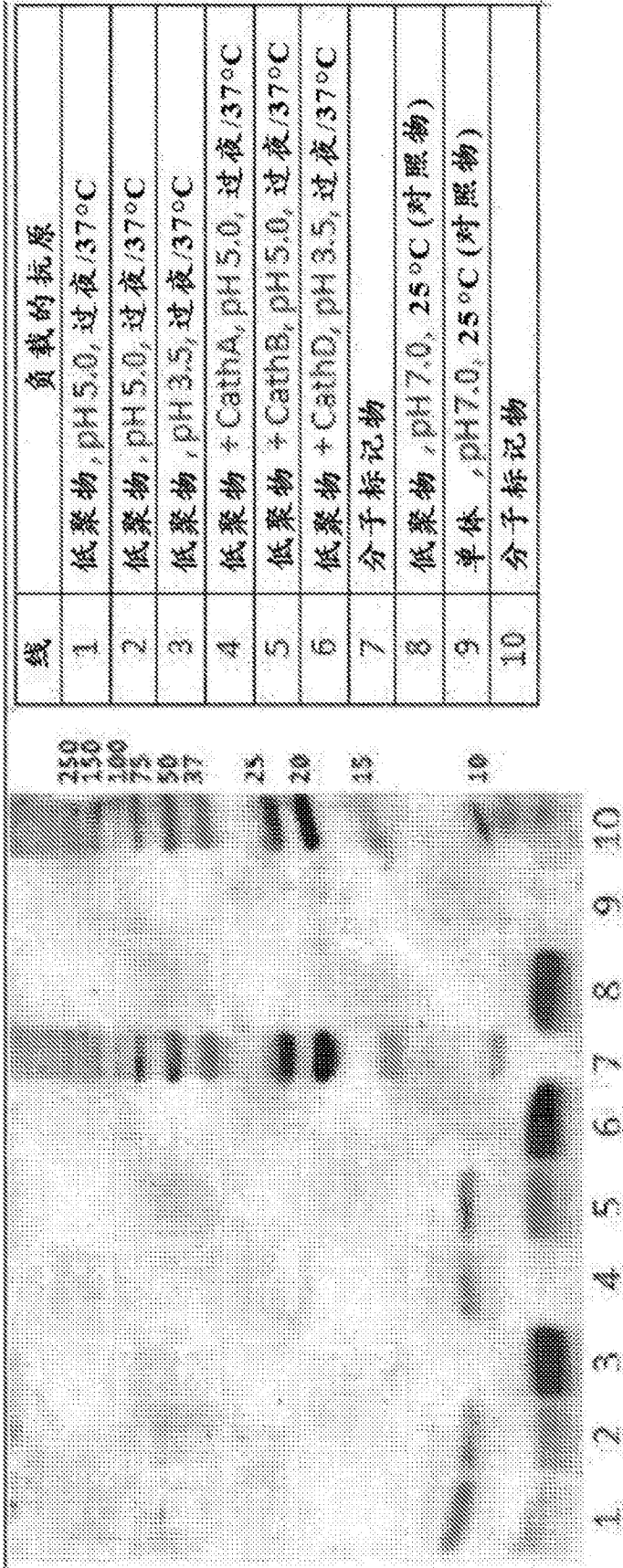


图13

线	负载的抗原
1	纤维, pH 5.0, 过夜/37°C
2	纤维, pH 5.0, 过夜/37°C
3	纤维, pH 3.5, 过夜/37°C
4	纤维 + CathA, pH 5.0, 过夜/37°C
5	纤维 + CathB, pH 5.0, 过夜/37°C
6	纤维 + CathD, pH 3.5, 过夜/37°C
7	分子标记物
8	纤维, pH 7.0, 25°C (对照物)
9	单体, pH 7.0, 25°C (对照物)
10	分子标记物

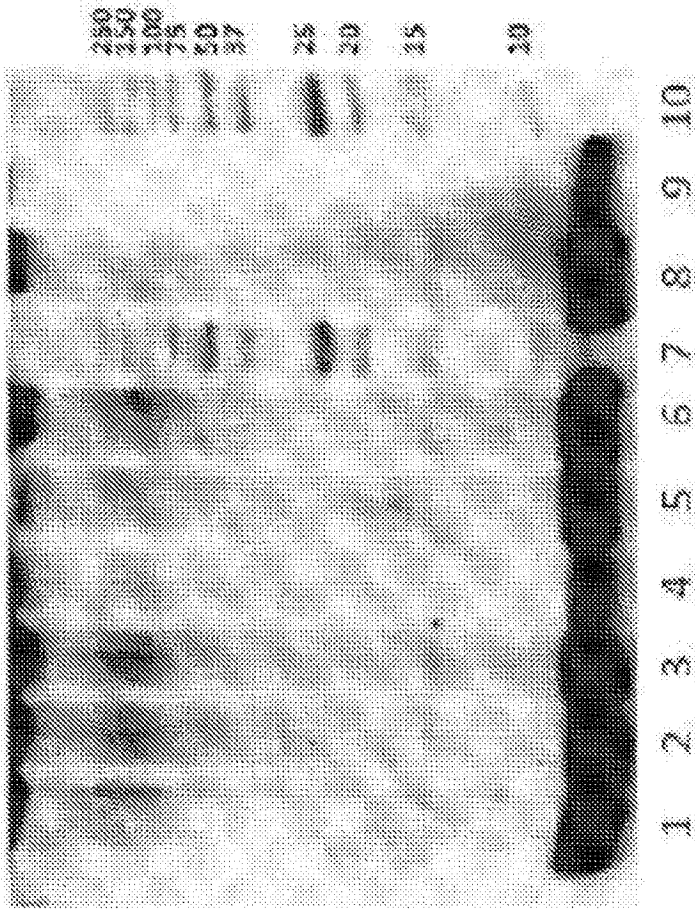


图14

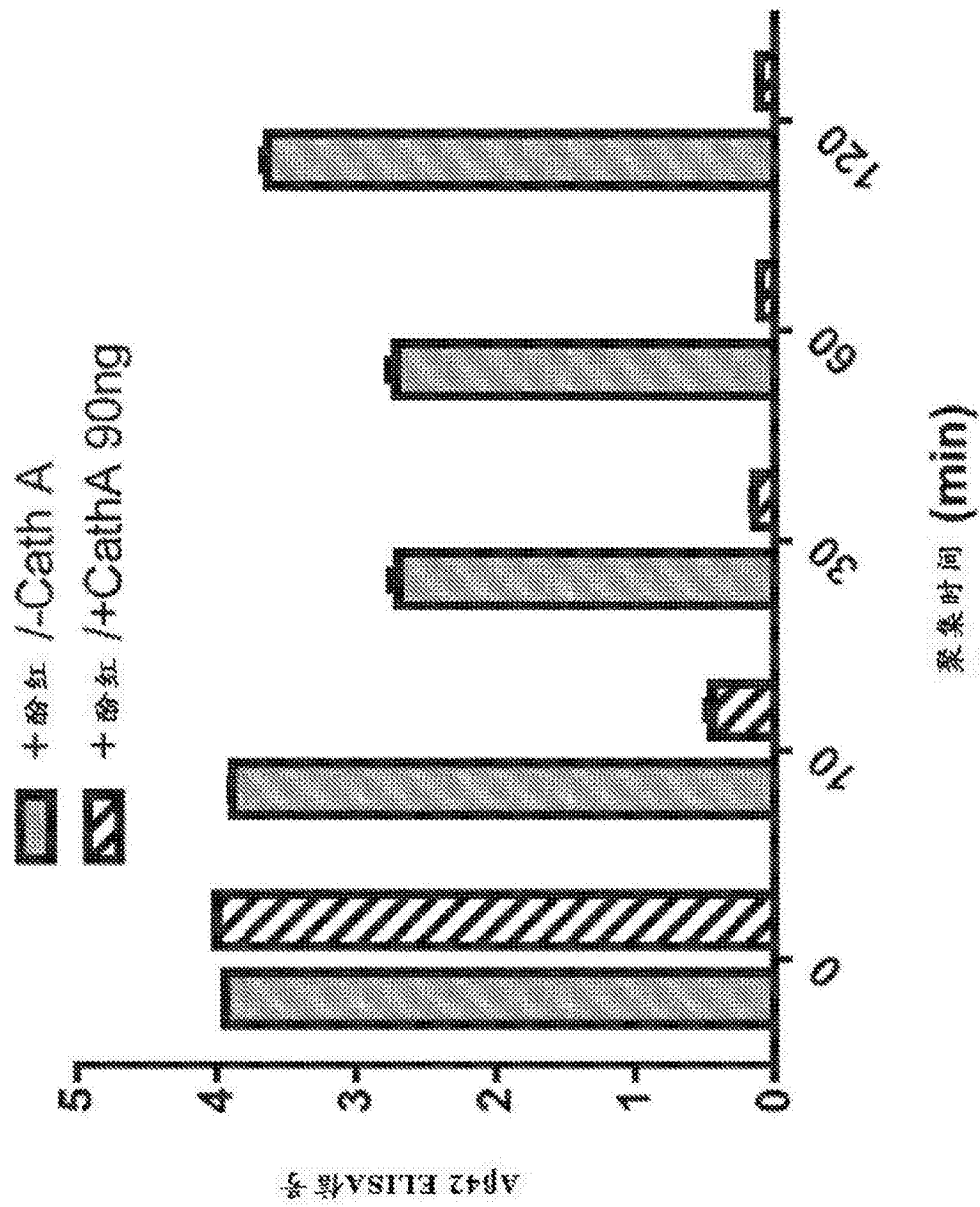


图15

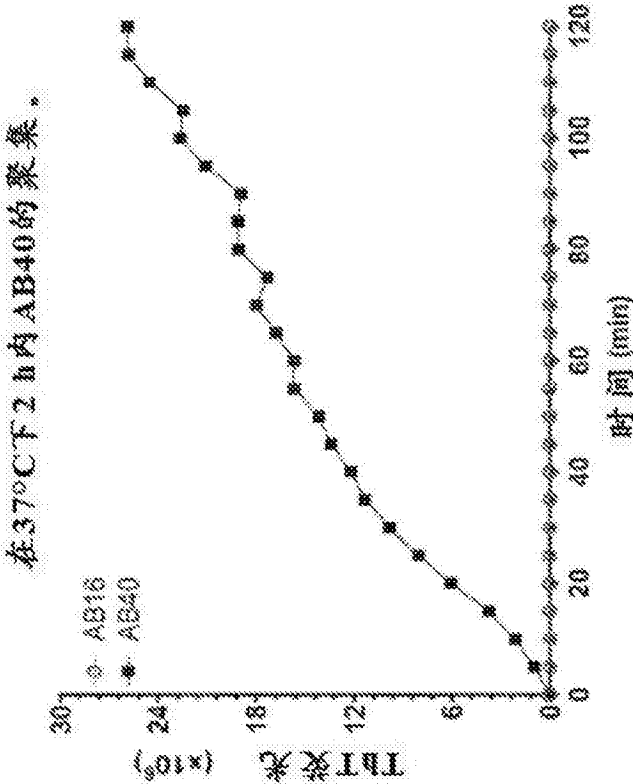


图 16B

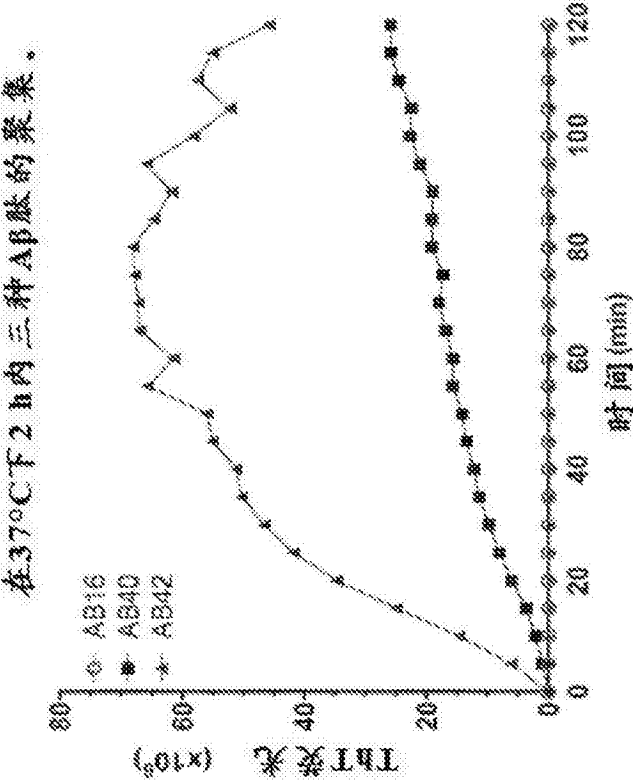


图 16A

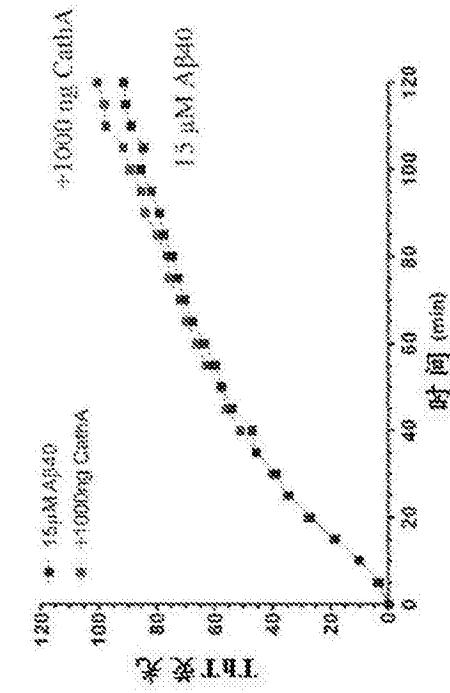


图 17B

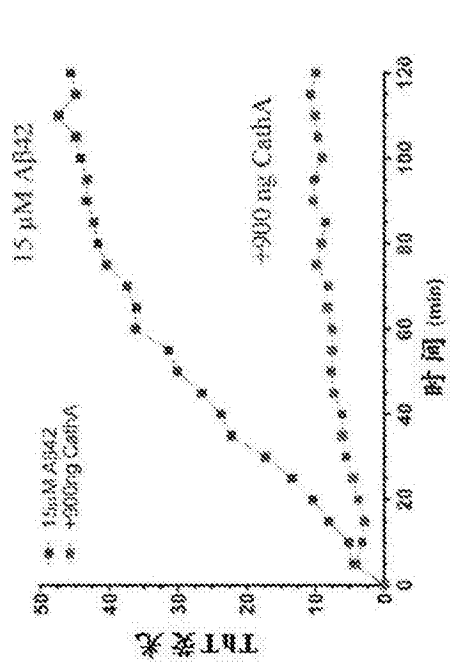


图 17A

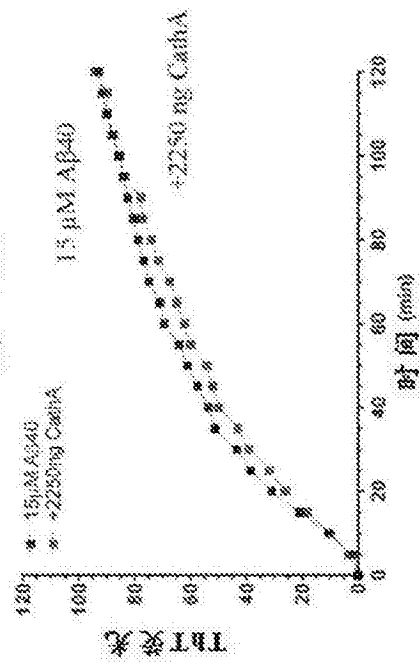


图 17C

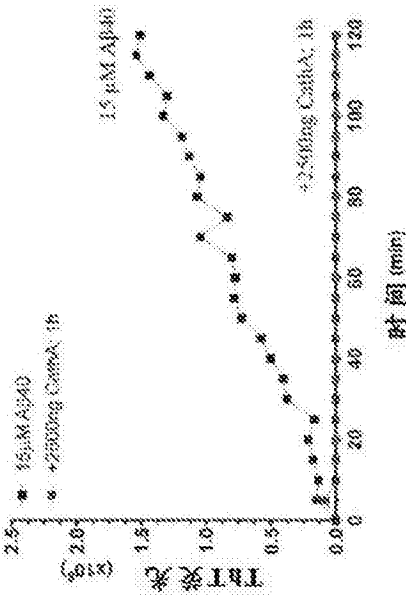


图 18A

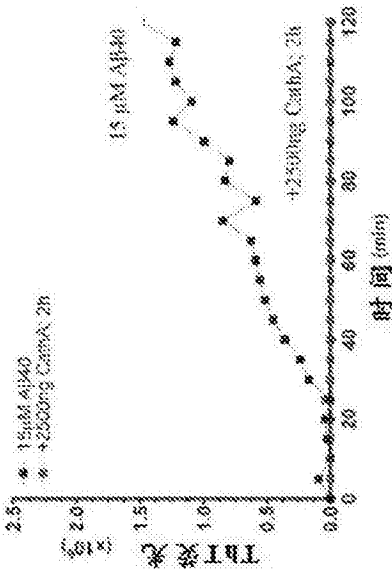
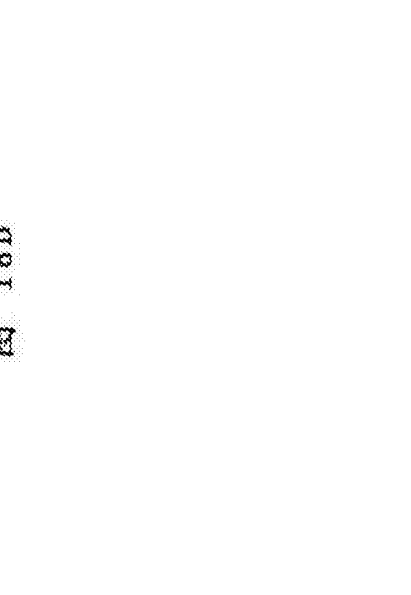


图 18B



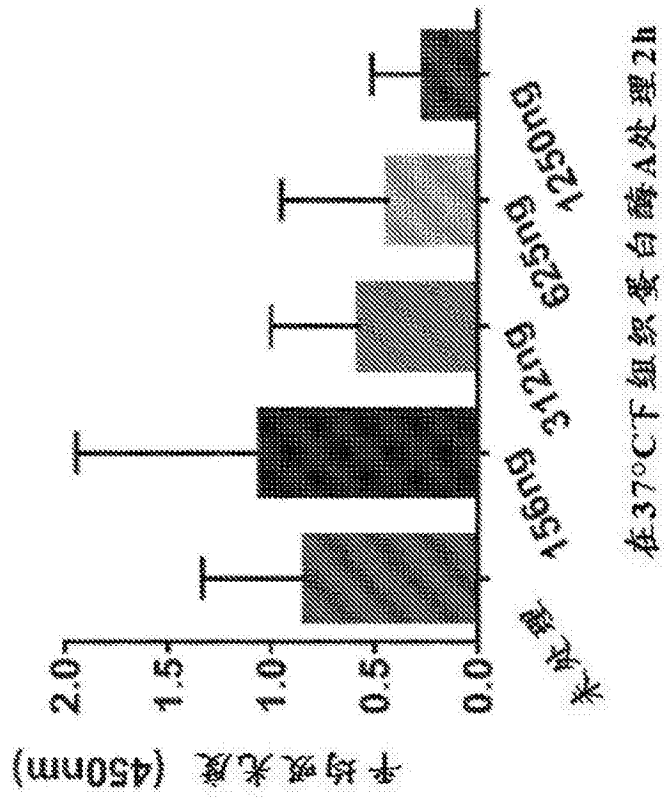


图 19B

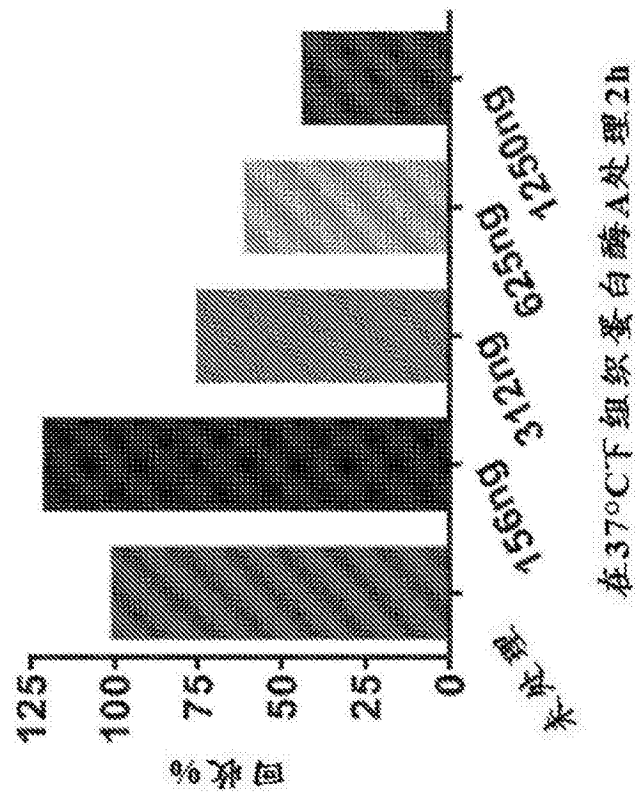


图 19A

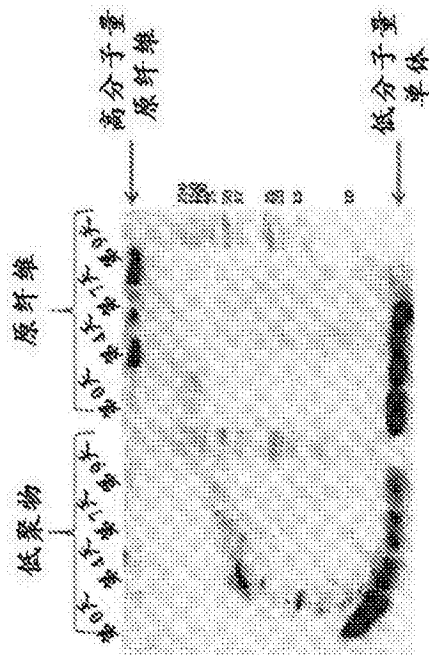


图 20A

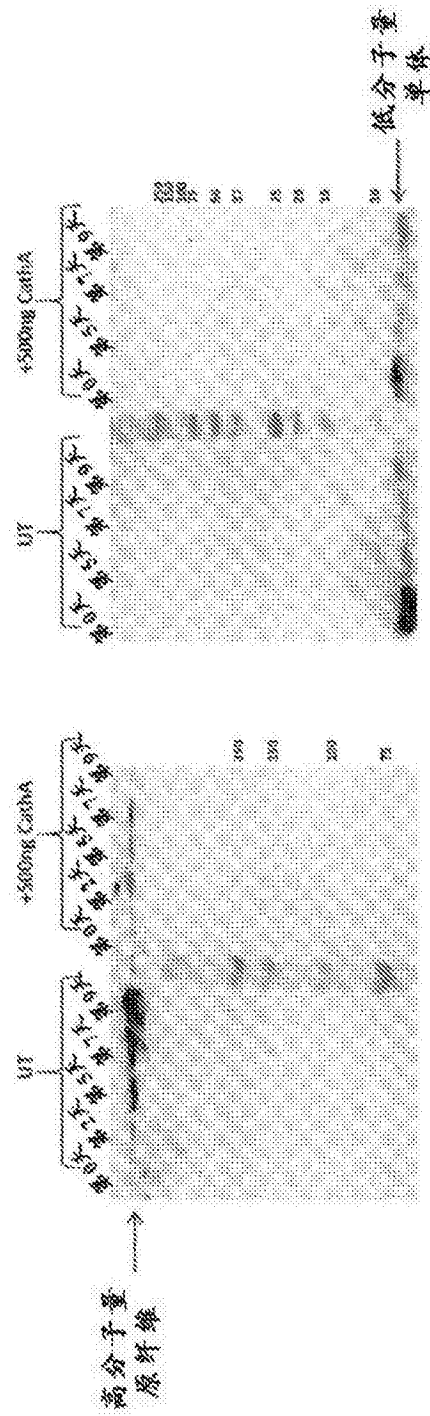


图 20B

图 20C